目次

2.5 臨床に関する概括評価 4
2.5.1 製品開発の根拠....4
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価....36
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 40
2.5.4 有効性の概括評価 53
2.5.5 安全性の概括評価 85
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論....100
2.5.7 参考文献....107

略語及び用語の一覧

略語及び用語	定義
ASP1517	ロキサデュスタットの開発コード番号
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{inf}	無限時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{tau}	投与間隔ごとの血漿中濃度－時間曲線下面積
BA	バイオアベイラビリティ
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
BMI	体格指数
BP	血圧
bpm	回／分
Caco-2	Human epithelial colorectal adenocarcinoma cells
CERA	エポエチンベータペゴル
CHOIR	Correction of Hemoglobin and Outcomes in Renal Insufficiency
CI	信頼区間
CKD	慢性腎臓病
CL/F	経口クリアランス
C_{max}	最高血漿中濃度
CRP	C 反応性蛋白
CV	変動係数
CVD	心血管疾患
CYP	チトクローム P450
DA	ダルベポエチンアルファ
Dcytb	十二指腸シトクロム b
DD-CKD	透析期慢性腎臓病
DMT1	二価金属トランスポーター1
EPO	エリスロポエチン
ESA	赤血球造血刺激因子製剤
ESRD	末期腎不全
FAS	最大の解析対象集団
GMR	幾何平均比
Hb	ヘモグロビン
HD	血液透析
HDF	血液濾過透析
HIF	低酸素誘導因子
HIF-PH	低酸素誘導因子-プロリン水酸化酵素
ICH	医薬品規制調和国際会議
K-PD	動態－薬力学
IL-1β	インターロイキン 1β
IL-6	インターロイキン 6
IU	国際単位
LDL	低比重リポ蛋白
MedDRA	ICH 国際医薬用語集
MET1	ロキサデュスタット代謝物 : 4-O-β-グルクロン酸抱合体, FG-10579, M12, MP4，Peak 3，H1
MET2	ロキサデュスタット代謝物 : 4-O-β-グルコース抱合体，FG-12442，M11, MP3，Peak 2，H5

略語及び用語	定義
MET3	ロキサデュスタット代謝物 : 4'-水酸化体の硫酸抱合体，FG-10949，MP6，Peak 7，H4
MET4	ロキサデュスタット代謝物：4'-水酸化体，FG-6003，Peak 6，H3
MET5	ロキサデュスタット代謝物 : アシル-1-O-β-グルクロン酸抱合体，Peak 5，H2
MET6	ロキサデュスタット代謝物 : *N*-脱カルボキシメチル体，FG-6595，Peak 4
MET7	ロキサデュスタット代謝物：*N*-脱カルボキシメチル体の酸化物，Peak 1
ND	保存期
NDD-CKD	保存期慢性腎臓病
NHCT	Normal Hematocrit Trial
OAT	Organic anion transporter
OATP	Organic anion transporting polypeptide
OCT	光干渉断層計
PD	腹膜透析
PPS	治験実施計画書に適合した対象集団
PTP	プレススルー包装
QOL	生活の質
QT	心電図における Q 波の始点から T 波の終点までの時間
QTc	心拍数で補正した QT 間隔
QTcI	個人ごとの補正係数を用いて心拍数で補正した QT 間隔
rHuEPO	遺伝子組換えヒトエリスロポエチン
ROX	ロキサデュスタット
SD	標準偏差
$t_{1/2}$	消失半減期
TC	総コレステロール
TID	1 日 3 回
t_{max}	最高濃度到達時間
TNF-α	腫瘍壊死因子 α
TREAT	the Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy
UGT	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素

2.5　臨床に関する概括評価

2.5.1　製品開発の根拠

2.5.1.1　申請医薬品の薬理学的分類

ロキサデュスタット（以下，本剤）は米国 FibroGen 社により見出された新規化学物質であり，アステラス製薬株式会社及び AstraZeneca 社と共同開発された。本剤は低酸素誘導因子（HIF）の調節酵素である HIF-プロリン水酸化酵素（HIF-PH）を阻害する。それにより，転写因子である HIF-α の分解が抑制されて HIF-α が蓄積し，HIF 経路を活性化させる。その結果，生体が低酸素状態に曝露された際に生じる赤血球造血反応［Maxwell & Eckardt, 2016］と同様に，正常酸素状態でも赤血球造血が刺激される。

HIF 経路はエリスロポエチン（EPO）遺伝子の発現を直接調節するので，本剤による HIF 経路の活性化は血液中の内因性 EPO の増加につながる。HIF 経路の活性化は EPO の産生を増やすだけでなく，鉄利用に関係する遺伝子発現も直接調節し，ヘモグロビン（Hb）合成に必要な鉄利用を増加させる。すなわち，鉄吸収に関与する二価金属トランスポーター1（DMT1）及び十二指腸シトクロム b（Dcytb），鉄輸送を担うトランスフェリン，腸上皮細胞等から血液中に鉄を排出するフェロポーチン，鉄再利用に重要なヘムオキシゲナーゼ-1 が HIF 経路により調節される［Haase, 2013］。これらに加え，HIF 経路の活性化は，主要な鉄調節ホルモンであるヘプシジンを低下させる。それにより，消化管での鉄の取り込みや，細胞からの鉄放出が高まり，生体内での鉄利用が亢進する。したがって，本剤による鉄利用の増加には，HIF 経路の活性化に伴うヘプシジンの低下も関与すると考えられる。

以上のように，本剤は HIF-PH 阻害を介して HIF 経路を活性化することにより，正常酸素状態においても，低酸素状態に曝露された際に生じる生体反応と同様の反応を誘導し，赤血球造血を促進する。

したがって，本剤は慢性腎臓病（CKD）患者における腎性貧血の治療に有望な化合物であると考えられる。

2.5.1.2　目標適応症の臨床的・病態生理学的側面

2.5.1.2.1　腎性貧血の病態

腎性貧血は，酸素を感知する機能に障害が生じることで赤血球産生が調節できなくなり，また，腎機能低下に伴い腎での EPO 産生量の調節ができなくなることで，生理的範囲の Hb 値を維持できなくなった状態を指す。また，他の要因として，赤血球寿命の短縮，炎症による造血細胞の EPO 反応性の低下，栄養障害，血液透析（HD）患者における回路内残血なども含まれる［日本透析医学会，2016］。腎性貧血は他の貧血の原因となる疾患と同時に起こることがあるので，貧血の原因となる他の基礎疾患について評価することも臨床現場では有効である。

腎性貧血を合併しているCKD患者では，Hb減少により酸素運搬能が低下し，息切れ，動悸，易疲労感，食欲不振等の症状の悪化，心拍出量増加に伴う心負荷亢進による心イベントの増加，低酸素と脳血流量増加による中枢神経機能の悪化，重度の貧血による輸血関連副作用がみられる［東海林，2001］。また，Hbが低値であることが，死亡リスクの増加と関連するという報告があり［平澤他，2003; Collins et al, 2001; Collins et al, 2000］，日米欧の腎性貧血治療ガイドラインで，生命予後の観点からみたHbの治療目標値が設定されている［日本透析医学会，2016; National Kidney Foundation KDOQI, 2007; Locatelli et al, 2004］。このように，腎性貧血患者におけるHb値の管理は腎機能障害の治療上重要な課題である。

2.5.1.2.2 腎性貧血の診断

一般的に，貧血とは赤血球数やそれらの酸素を運搬する能力が十分でない状態を指し，成人男性でHbが13 g/dL未満，成人女性で12 g/dL未満と定められている［World Health Organization, 2011］。腎性貧血とは，酸素を感知する機能に障害が生じることで赤血球産生が調節できなくなり，また，腎障害に伴い腎臓においてEPO産生の調節ができなくなることで生じる貧血のことをいう。腎性貧血は他の貧血の原因となる疾患と同時に起こることがあるので，貧血の原因となる他の基礎疾患について評価することも臨床現場では有効である。

また，慢性腎不全に伴う貧血には，赤血球造血の抑制，赤血球寿命の短縮，炎症による造血細胞のEPO反応性の低下，鉄代謝障害，栄養障害，HD患者における回路内残血などの要因も含まれる。貧血の診断基準値としては，Hb値を用いるべきとされており，「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」［日本透析医学会，2016］においては，年齢，性差を考慮して以下の基準で行うことが妥当とされている。

	60歳未満	60歳以上70歳未満	70歳以上
男性	Hb値<13.5 g/dL	Hb値<12.0 g/dL	Hb値<11.0 g/dL
女性	Hb値<11.5 g/dL	Hb値<10.5 g/dL	Hb値<10.5 g/dL

2.5.1.2.3 腎性貧血の治療

現在，腎性貧血に対する第一選択薬として赤血球造血刺激因子製剤（ESA）が用いられており，それによって生活の質（QOL），心機能の改善［Akizawa et al, 2011］及び輸血頻度の減少［Foley et al, 2008］が観察されている。国内におけるESAの投与方法として，血液透析患者では静脈内投与，また，腹膜透析（PD）患者，保存期腎不全患者では皮下投与が主に選択されている。国内では遺伝子組換えヒトエリスロポエチン（rHuEPO）製剤（エポエチンアルファ，エポエチンベータ，エポエチンカッパ），ダルベポエチンアルファ，エポエチンベータペゴルがESAとして販売されている。

国内でrHuEPOの使用が可能となった後，腎性貧血に対して積極的な治療介入が行われるようになったが，使用開始当初は明確な指針がなく，次第に腎性貧血患者に対する治療指針が求められるようになった。そして，1990年代後半になると，集積された臨床研究や統計調査をもとに，

欧米諸国を中心に様々なガイドラインが提示されるようになり，国内においても腎性貧血治療のガイドラインが作成された。

日本透析医学会の発行する「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」［日本透析医学会，2016］，日本腎臓学会の発行する「CKD 診療ガイド 2012」［日本腎臓学会，2012］，及び「エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2018」［日本腎臓学会，2018］では腎不全患者における目標 Hb 値を設定し，その積極的治療を推奨している（表 2.5.1-1）。

表 2.5.1- 1　　腎性貧血治療のガイドライン

慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン（腎性貧血治療の目標 Hb 値と開始基準）

1）成人の血液透析（HD）患者の場合，維持すべき目標 Hb 値は週初めの採血で 10 g/dL 以上 12 g/dL 未満とし, 複数回の検査で Hb 値 10 g/dL 未満となった時点で腎性貧血治療を開始することを推奨する。

2）成人の保存期慢性腎臓病（CKD）患者の場合, 維持すべき目標 Hb 値は 11 g/dL 以上 13 g/dL 未満とし，複数回の検査で Hb 値 11 g/dL 未満となった時点で腎性貧血治療を開始することを提案する。

ただし，重篤な心・血管系疾患（CVD）の既往や合併のある患者，あるいは医学的に必要のある患者には Hb 値 12 g/dL を超える場合に減量・休薬を考慮する。

3）成人の腹膜透析（PD）患者の場合，維持すべき目標 Hb 値は 11 g/dL 以上 13 g/dL 未満とし，複数回の検査で Hb 値 11 g/dL 未満となった時点で腎性貧血治療を開始することを提案する。PD 患者の ESA 投与方法は，基本的に保存期 CKD 患者に準じて考えることが望ましい。

4）HD，PD，保存期 CKD 患者のいずれにおいても，実際の診療においては個々の症例の病態に応じ，上記数値を参考として目標 Hb 値を定め治療することを推奨する。

CKD 診療ガイド 2012（貧血管理　5. 貧血治療の目標値）

CKD 患者には原則的に Hb 濃度 10 g/dL 以下で ESA 投与開始を考慮する。Hb の治療目標値は 10～12 g/dL として，ESA に対する反応から 12 g/dL を超えると予想されたら減量し，12 g/dL を超えないよう配慮することを推奨する。心不全を合併した透析患者において，ヘマトクリットを正常化した介入研究でヘマトクリットを正常化した群の死亡が, しなかった群より増加し試験が中断された成績や, 保存期腎不全患者への無作為化介入試験の成績などから，ヘモグロビン 13 g/dL 以上に意図的に増加してはならない。

エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2018（第 6 章　腎性貧血）

保存期 CKD 患者の ESA 治療における目標 Hb 値は 11 g/dL 以上, 13 g/dL 未満を提案する。ESA を投与する際には，ESA 抵抗性の原因となる病態の検索および是正に努め，ESA 投与量が過剰にならないよう留意すべきである。ただし, 重篤な CVD の既往や合併のある患者,

あるいは医学的に必要のある患者では，Hb 値 12 g/dL を超える場合に ESA の減量・休薬を考慮する。

2.5.1.3　製品開発の科学的背景

2.5.1.3.1　現行の治療法とその問題点

現在，腎性貧血に対する治療として，ESA による EPO の補充療法が行われている。1989 年から使用が可能になった ESA は, Hb 値が 6 g/dL 付近で慢性的に輸血に依存していた CKD 患者における貧血管理に対して革命をもたらしたと言える。CKD 患者におけるこれらの貧血治療により，生活の質（QOL），心機能の改善［Akizawa et al, 2011］及び輸血量の減少［Foley et al, 2008］が認められた。しかし，ESA が承認された頃の初期の試験では対照群を設定していなかった［Eschbach et al, 1989］ことから，心血管イベントについての安全性の懸念は約 10 年前まで明らかになっていなかった。

このリスクは，透析患者を対象に実施された Normal Hematocrit Trial（NHCT）の解析から最初に示唆され［Besarab et al, 1998］, さらに保存期 CKD 患者を対象とした Correction of Hemoglobin and Outcomes in Renal Insufficiency（CHOIR）試験においても裏付けられた［Singh et al, 2006］。NHCT では，ヘマトクリット値の目標を 42%に設定した群の方が，30%に設定した群よりも，1 年及び 2 年死亡率が 7%高かった。加えて，グラフト血栓や瘻孔のリスクが，42%に設定した群の方が 30%に設定した群よりも高かった。また，CHOIR においては，CKD 患者の Hb の目標値を 13.5 g/dL に設定した群の方が，11.3 g/dL に設定した群よりも死亡，心筋梗塞，心不全による入院，脳卒中からなる複合エンドポイントにおいて，その発現リスクが 34%高いことが示された。なお，両試験ともにエポエチンアルファが使用されている。その後，貧血，糖尿病及び CKD を合併する患者を対象とした the Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy（TREAT）試験において，プラセボ群と比較して Hb の目標値を 13.0 g/dL に設定したダルベポエチンアルファ群の方が，脳卒中のリスクが約 2 倍高かった［Pfeffer et al, 2009］。その他の試験においても，バスキュラーアクセスにおける血栓，深部静脈血栓症，肺動脈血栓などの血栓塞栓事象のリスクが確認されている。

これらの機序は完全に明らかにはなっていないが, CHOIR［Szczech et al, 2008］, TREAT［Solomon et al, 2010］の事後解析により，達成された Hb の値よりも，ESA の用量の影響の方が，これらリスクと関連を示すことが指摘されている。CHOIR の事後解析からは，目標 Hb 値を達成した患者の方が，達成しなかった患者と比較して複合エンドポイントにおいて良い結果が得られたことが示された［Szczech et al, 2008］。さらに，各群の目標を達成した患者の中では，高い目標 Hb 値に関連した明らかなリスクの増加はなかった。また，Solomon らの TREAT 試験の事後解析により，目標 Hb 値を達成するための ESA の用量漸増に対する反応不良（この場合はダルベポエチン）が，予後不良の主要な予後因子であることが示された［Solomon et al, 2010］。

腎性貧血患者のESAに対する反応性はさまざまであり，一般にESA低反応とされる患者は約10%程度存在するとされ，低反応をもたらす要因の一つとして炎症があることが知られている［Macdougall & Cooper, 2002］。また，ESA低反応性を示す患者は予後不良である可能性が高いことが明らかになっている［日本透析医学会，2016］。

ESA治療への反応不良は，慢性炎症疾患の併発が主な原因と考えられている。腎不全患者の多くは慢性炎症を呈するが，そのため2つの主なメカニズムを介して赤血球造血反応が抑制されている。まず一つ目は，腫瘍壊死因子α（TNF-α）及びインターロイキン1β（IL-1β）などの炎症性サイトカインが，EPO産生を妨げることにより赤血球生成を抑制することである。二つ目は，炎症促進作用のあるインターロイキン6（IL-6）などのサイトカインが，鉄代謝を調節する主要なホルモンであるヘプシジンを上昇させることにより，胃腸管からの鉄吸収を低下させ，鉄を細胞内に閉じ込める［Yilmaz et al, 2011; MacDougall & Cooper, 2005］。これらの結果，体内には鉄が十分に貯蔵されているにもかかわらず，必要なペースで赤血球の産生を続けるために骨髄が必要とする鉄が十分に供給されなくなる。このような状態は機能性鉄欠乏症と呼ばれる。このため，炎症の存在下では，ESAによる赤血球造血効果が十分得られず，さらに高用量でのESA投与を継続すると，高ESA用量に関連するリスクが治療利益を上回る可能性がある。

ESA投与後の血清中のEPO濃度は，生理的範囲を大きく超えることが知られている［Fishbane & Besarab, 2007］。高いEPO濃度に患者を曝さないロキサデュスタットによる治療法は，上記のようなESAによるリスクを低減することが出来る。

透析患者でのESAの使用においては，静脈注射による鉄補充が必要であるが，これらは費用がかかるだけでなく，鉄剤の静脈注射による急性アレルギー反応のリスクがあり［Bailie et al, 2005］，また，高用量の鉄剤の静脈注射が入院率や死亡率と関連していることが知られている［Bailie et al, 2015］。

ESAの使用による用量と関連した心血管リスク以外に，非経口投与が必要なESAの使用はリスクや不便さをもたらすことになる。国内におけるESAの投与方法は，HD患者では静脈内投与が，また，PD患者及び保存期慢性腎臓病（NDD-CKD）患者では一般に皮下投与が選択されている。HD患者への静脈内投与は，HD回路の静脈側より投与できるメリットがあるが，シャント閉塞，狭窄，透析装置内残血［日本透析医学会，2016］，医療スタッフの投与時の針刺し事故等による感染リスクが問題となっている［樋口，根市，2001］。さらに，PD患者，NDD-CKD患者への皮下投与は，投与時の疼痛や頻回投与による通院負担という無視できないものがある［土田他，2012; 古田，秋澤，2010］。また，いずれの投与方法もESA投与による抗EPO抗体陽性赤芽球癆発現といった重大な問題がある［厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 特発性造血障害に関する調査研究班, 2015］。

現在国内で上市されているESAは，エポエチンアルファ，エポエチンベータ，エポエチンカッパ，ダルベポエチンアルファ，エポエチンベータペゴルであり，いずれも生物由来製品であることから冷蔵での流通，保存が必要となる。

したがって，ESA と異なる作用機序を有する経口剤が開発されれば，ESA の上記問題点を解決し，患者及び医療スタッフにとって有用な腎性貧血治療の選択肢になることが期待される。

2.5.1.3.2 本剤の臨床的意義

低酸素誘導因子 HIF は生体内に広範に存在し，EPO の発現のみならず，EPO 受容体や，鉄吸収及びマクロファージの鉄貯蔵系からの鉄再利用を促進する蛋白質の発現をも誘導することにより総合的に赤血球の生成を促す。ヒトが低酸素状態に曝露されると HIF 経路が活性化され，赤血球造血が促進するように，HIF は生体内の酸素レベルに応じて常時生成・分解を繰り返されるが，その分解を媒介しているのが HIF-プロリン水酸化酵素（HIF-PH）と呼ばれる酵素群である［Peyssonnaux et al, 2008; Haase, 2013］。

ロキサデュスタットは強力かつ可逆的な HIF-PH 阻害薬である。HIF-PH を阻害することにより HIF-α を蓄積させることで, 腎不全のように低酸素シグナルが低下している条件下においても HIF 経路を介して赤血球造血を刺激する。

ESA は炎症に伴う機能的鉄欠乏を原因とした貧血に対して低反応性を示すことが知られているが，ロキサデュスタットはこうした貧血に対しても有効性を示すことが期待された。このような病態では, 多くの炎症性メディエーターの影響で, 赤血球造血に利用できる鉄量が減少している。ロキサデュスタットのような HIF-PH 阻害薬は，EPO 遺伝子のみならず，鉄代謝を調節する遺伝子の発現も変化させるため，炎症に伴う貧血にも有効と想定される［Langsetmo et al, 2005］。

慢性低酸素と間歇性低酸素では，HIF の転写活性に関連して誘導される遺伝子群が異なるが，これは，低酸素刺激が間歇的である場合，HIF の分解，代謝回転及び不活性化が回復するためと推定される。すなわち HIF 経路の活性化が一過性となるため，遺伝子の持続的発現や，HIF 経路の活性化後の遅延性遺伝子発現並びに二次応答性遺伝子発現も誘導されないと考える。

ESA 治療では, 生理的な血中 EPO 濃度を大きく上回る量の外因性 EPO を投与することにより，赤血球生成を亢進させるが，ロキサデュスタットは，より生理的 EPO 濃度に近い範囲で赤血球生成を増加させた［Provenzano et al, 2016］。

ロキサデュスタットの臨床試験，非臨床試験のいずれにおいても，間歇投与により用量依存的な赤血球造血作用を誘導した（2.6.2.2.4 マウスにおける間歇経口投与後の赤血球生成，2.6.2.2.5 ラットにおける間歇経口投与後の赤血球生成，2.6.2.2.7 腎性貧血モデルラットにおける有効性）。さらに，ロキサデュスタットが数々の HIF-PH 阻害作用を有する化合物の中から開発品に選ばれた根拠として，薬効を発現するために最適な生体内分布プロフィール（例：腎［EPO 産生］，骨髄［EPO 受容体の増加］，十二指腸［鉄輸送］及び肝［EPO 及びトランスフェリン産生，並びにヘプシジンのダウンレギュレーション］）を有していたことが挙げられる。

赤血球造血をもたらすロキサデュスタットの作用機序は，ESA とは異なる。これらの違いのため，経口療法としての利便性に加え，ESA より優れた点がいくつかあると考えられる。

- 骨髄における EPO 受容体数を増加させる
- 鉄の代謝及び生体利用率を改善することにより鉄静注剤補充なしに赤血球造血が得られる

- 生理的範囲の血漿中 EPO 濃度（非経口的な ESA 療法時に達する生理的範囲を超える濃度の約 1/10～1/20 の濃度）と同程度の濃度で赤血球造血効果が得られる
- 炎症存在下で赤血球造血効果が得られる
- 総コレステロール（TC）及び低比重リポ蛋白（LDL）コレステロールを減少させる
- 血圧（BP）上昇のリスクを示さない（ESA 製剤に血圧上昇の副作用があることは広く知られている）
- 薬剤を室温保存することができる

以上のことより，本剤が CKD 患者における腎性貧血の治療に大きく寄与することが期待されたことから，国内における本剤の開発を行った。

2.5.1.4　臨床開発の経緯

2.5.1.4.1　海外における臨床開発の経緯

米国では，FibroGen 社及び AstraZeneca 社が，欧州では，Astellas Pharma Europe B.V.が，保存期及び透析期の CKD に伴う貧血の治療薬として開発中である。

また，中国では 2017 年 10 月に FibroGen.Inc によって「腎性貧血（透析期，保存期を含む）」の承認申請が行われ，2018 年 12 月に腎性貧血（透析期）の効能・効果で承認が得られている（保存期は審査中：2019 年 4 月現在）。

なお，海外で実施したロキサデュスタットに関連する臨床試験のうち，本製造販売承認申請において添付資料と位置付けた臨床試験の一覧を表 2.5.1-2 に示す。

表 2.5.1- 2　　海外で実施された臨床試験一覧

試験の種類	試験名（試験番号）	対象（実施地域）	目的	試験デザイン	用法・用量	投与期間	被験者数 [a]	添付資料番号
第 1 相試験	米国食事の影響試験［FGCL-027］	健康男性（米国）	安全性 薬力学	非盲検，ランダム化，2 群 2 期クロスオーバー	ロキサデュスタット 2 mg/kg（空腹時及び食後に各 1 回）経口投与	単回投与	12	5.3.1.1-2（参考資料）
第 1 相試験	相対的バイオアベイラビリティ試験［FGCL-066］	健康被験者（米国）	バイオアベイラビリティ 薬物動態 安全性 薬力学	非盲検，ランダム化，3 期クロスオーバー	ロキサデュスタット [redacted] mg [redacted] 経口投与（空腹及び食後条件の被験者） ロキサデュスタット [redacted] mg [redacted] 経口投与（空腹条件の被験者）	単回投与	24	5.3.1.2-1
第 1 相試験	英国第 1 相単回・反復投与試験［FGCL-016］	健康男性（英国）	薬物動態 安全性 薬力学	非盲検，用量漸増試験	パート 1（単回投与）：ロキサデュスタット 0.3，1.0，2.0 及び 4.0 mg/kg 経口投与 パート 2（反復投与） プラセボ，ロキサデュスタット初回用量 1.5 mg/kg（週 1 回投与群），0.75 mg/kg（週 2 回投与群），2 mg/kg（週 3 回投与群）経口投与で 3.75 mg/kg まで逐次漸増	パート 1：単回投与 パート 2：4 週間	パート 1 20 パート 2 125	5.3.3.1-2
第 1 相試験	中国第 1 相単回投与試験［FGCL-043］	健康被験者（中国）	薬物動態 安全性	二重盲検，ランダム化，プラセボ対照，用量漸増試験	プラセボ，ロキサデュスタット 40，100，160 及び 200 mg 経口投与	単回投与	40	5.3.3.1-3
第 1 相試験	中国第 1 相反復投与試験［FGCL-044］	健康被験者（中国）	薬物動態 安全性	二重盲検，ランダム化，プラセボ対照，用量漸増試験	プラセボ，ロキサデュスタット 40，160 及び 200 mg を週 3 回経口投与	2 週間	45	5.3.3.1-4
第 1 相試験	マスバランス試験［FGCL-058］	健康男性（米国）	薬物動態 安全性	非盲検試験	ロキサデュスタット 200 mg 経口投与	単回投与	6	5.3.3.1-5
第 1 相試験	米国血液透析患者対象単回投与試験［FGCL-039］	維持血液透析施行中の末期腎不全患者（米国）	薬物動態 安全性 薬力学	二重盲検，ランダム化，プラセボ対照，用量漸増試験	プラセボ，ロキサデュスタット 1.0 及び 2.0 mg/kg 経口投与	単回投与	17	5.3.3.2-2

試験の種類	試験名（試験番号）	対象（実施地域）	目的	試験デザイン	用法・用量	投与期間	被験者数 [a]	添付資料番号
第 1 相試験	加齢及び性差検討試験［CL-0525］	健康な男性及び女性の若年者及び高齢者（ドイツ）	薬物動態 薬力学 安全性	二重盲検，ランダム化，プラセボ対照，4 期クロスオーバー試験	プラセボ，ロキサデュスタット 50，100 及び 200 mg 経口投与	単回投与	50	5.3.3.3-1
第 1 相試験	腎機能障害者対象第 1 相試験［CL-0543］	健康被験者，重度腎機能障害患者及び透析施行中の末期腎不全患者（英国及びドイツ）	薬物動態 安全性 薬力学	非盲検試験	ロキサデュスタット 100 mg 経口投与	単回投与	34	5.3.3.3-2
第 1 相試験	肝機能障害者対象第 1 相試験［CL-0513］	中等度肝機能障害者及びそれに対応する肝機能正常者（ブルガリア）	薬物動態 安全性 薬力学	非盲検，非ランダム化試験	ロキサデュスタット 100 mg 経口投与	単回投与	16	5.3.3.3-3
第 1 相試験	薬物相互作用試験（ゲムフィブロジル）［CL-0508］	健康成人（ドイツ）	薬物動態 安全性	非盲検，1 投与順序，クロスオーバー試験	ロキサデュスタット：100 mg 経口投与 ゲムフィブロジル：600 mg を 1 日 2 回経口投与	ロキサデュスタット：単回投与 ゲムフィブロジル：9 日	18	5.3.3.4-3
第 1 相試験	薬物相互作用試験（ワルファリン）［CL-0509］	健康成人（ドイツ）	薬物動態 安全性 薬力学	非盲検，1 投与順序，クロスオーバー試験	ロキサデュスタット：200 mg を 8 回経口投与 ワルファリン：25 mg 経口投与	ロキサデュスタット：15 日（隔日） ワルファリン：単回投与	22	5.3.3.4-4
第 1 相試験	薬物相互作用試験（セベラマー及び酢酸カルシウム）［CL-0526］	健康成人（ドイツ）	薬物動態 安全性	非盲検，ランダム化，クロスオーバー試験	ロキサデュスタット：200 mg 経口投与 セベラマー炭酸塩：1 回 2400 mg を 1 日 3 回経口投与 酢酸カルシウム：1 回 1900 mg を 1 日 3 回経口投与	ロキサデュスタット：単回投与 セベラマー炭酸塩：2 日 酢酸カルシウム：2 日	84	5.3.3.4-5

試験の種類	試験名（試験番号）	対象（実施地域）	目的	試験デザイン	用法・用量	投与期間	被験者数 [a]	添付資料番号
第 1 相試験	薬物相互作用試験（オメプラゾール）［CL-0527］	健康成人（ドイツ）	薬物動態安全性	非盲検，1 投与順序，クロスオーバー試験	ロキサデュスタット：100 mg 経口投与 オメプラゾール：40 mg 経口投与	ロキサデュスタット：単回投与 オメプラゾール：9 日	18	5.3.3.4-6
第 1 相試験	薬物相互作用試験（ブプロピオン）［CL-0531］	健康成人（ドイツ）	薬物動態安全性	非盲検，1 投与順序，クロスオーバー試験	ロキサデュスタット：200 mg を 7 回経口投与 ブプロピオン：100 mg 経口投与	ロキサデュスタット：13 日（隔日） ブプロピオン：単回投与	24	5.3.3.4-7
第 1 相試験	薬物相互作用試験（プロベネシド）［CL-0532］	健康成人（ドイツ）	薬物動態安全性	非盲検，1 投与順序，クロスオーバー試験	ロキサデュスタット：100 mg 経口投与 プロベネシド：500 mg を 1 日 2 回経口投与	ロキサデュスタット：単回投与 プロベネシド：9 日	18	5.3.3.4-8
第 1 相試験	薬物相互作用試験（シンバスタチン及びロスバスタチン）［CL-0537］	健康成人（ドイツ）	薬物動態安全性	非盲検，1 投与順序，クロスオーバー試験	ロキサデュスタット：200 mg を 9 回経口投与 シンバスタチン：40 mg 経口投与 ロスバスタチン：10 mg 経口投与	ロキサデュスタット：17 日（隔日） シンバスタチン：単回投与 ロスバスタチン：単回投与	28	5.3.3.4-9
第 1 相試験	薬物相互作用試験（アトルバスタチン）［CL-0538］	健康成人（ドイツ）	薬物動態安全性	非盲検，1 投与順序，クロスオーバー試験	ロキサデュスタット：200 mg を 6 回経口投与 アトルバスタチン：40 mg 経口投与	ロキサデュスタット： 11 日（隔日） アトルバスタチン：単回投与	24	5.3.3.4-10
第 1 相試験	薬物相互作用試験（シンバスタチン投与タイミング）［CL-0541］	健康成人（ドイツ）	薬物動態安全性	非盲検，ランダム化，クロスオーバー試験	ロキサデュスタット：200 mg を 8 回経口投与 シンバスタチン：40 mg 経口投与	ロキサデュスタット：15 日（隔日） シンバスタチン：単回投与	24	5.3.3.4-11
第 1 相試験	薬物相互作用試験（ロシグリタゾン）［FGCL-037］	健康成人男性（米国）	薬物動態安全性	非盲検，1 投与順序，6 群 4 期クロスオーバー試験	ロキサデュスタット：150 mg を 4 回経口投与 ロシグリタゾン：4 mg 経口投与	ロキサデュスタット：7 日（隔日） ロシグリタゾン：単回投与	20	5.3.3.4-12

試験の種類	試験名（試験番号）	対象（実施地域）	目的	試験デザイン	用法・用量	投与期間	被験者数 [a]	添付資料番号
第 1 相試験	QT/QTc 評価試験［FGCL-065］	健康被験者（米国）	安全性 薬物動態 薬力学	部分二重盲検，実薬及びプラセボ対照，ランダム化，4 期クロスオーバー試験	ロキサデュスタット：2.75 又は 5 mg/kg 経口投与 モキシフロキサシン：400 mg 経口投与 プラセボ：単回経口投与	ロキサデュスタット：単回投与 モキシフロキサシン： 単回投与 プラセボ：単回投与	45	5.3.4.1-1
第 2 相試験	米国第 2 相試験（HD）［FGCL-040］	維持血液透析施行中の末期腎不全患者（米国）	有効性 安全性 薬物動態 薬力学	ランダム化，非盲検実薬及び単盲検プラセボ対照，用量設定試験	ロキサデュスタット パート 1： 1.0，1.5，1.8 又は 2.0 mg/kg 週 3 回で経口投与開始し，適宜増減 パート 2： エポエチンアルファから切り替えたときの至適開始用量（0.7～3.0 mg/kg）経口投与で開始し，適宜増減 エポエチンアルファ パート 1 及び 2:標準治療に従って用量を調整の上静脈内投与 プラセボ パート 2：経口投与	パート 1：6 週 パート 2：19 週	161	5.3.5.1-3（参考資料）
第 2 相試験	中国第 2 相試験（HD）［FGCL-048］	維持血液透析施行中の末期腎不全患者（中国）	有効性 安全性 薬物動態	非盲検，ランダム化，実薬対照，用量設定試験	ロキサデュスタット：70，90，100，120，140，150，180 又は 200 mg 週 3 回経口投与で開始し，適宜増減 エポエチンアルファ：試験前の用量及び投与スケジュールで静脈内投与開始し，適宜増減	6 週	96	5.3.5.1-4（参考資料）
第 3 相試験	中国第 3 相比較試験（HD + PD）［FGCL-806］	透析施行中の腎不全に伴う腎性貧血患者（中国）	有効性 安全性 薬物動態 薬力学	非盲検，ランダム化，実薬対照試験	ロキサデュスタット：100 又は 120 mg 週 3 回経口投与で開始し，適宜増減 エポエチンアルファ：試験前の用量及び投与スケジュールで静脈内又は皮下投与開始し，適宜増減	52 週	304	5.3.5.1-5（参考資料）

試験の種類	試験名（試験番号）	対象（実施地域）	目的	試験デザイン	用法・用量	投与期間	被験者数 [a]	添付資料番号
第 2 相試験	海外第 2 相試験（HD + PD）［FGCL-053］	新規に透析を開始した ESA 未治療の腎性貧血患者（ロシア，米国，香港）	有効性 安全性	非盲検，ランダム化，用量漸増試験	ロキサデュスタットを 60，100 又は 140 mg 週 3 回で経口投与開始し，その後適宜増減	12 週	60	5.3.5.2-4（参考資料）
第 2 相試験	米国前期第 2 相試験（ND）［FGCL-017］	保存期慢性腎臓病患者（米国）	有効性 安全性 薬力学 薬物動態	単盲検，ランダム化，プラセボ対照，用量漸増試験	ロキサデュスタット：0.7，1，1.5 又は 2 mg/kg 週 2 又は 3 回で経口投与開始し，その後適宜増減 プラセボ： 週 2 又は 3 回経口投与	週 2 回投与：29 日 週 3 回投与：26 日	116	5.3.5.4-2（参考資料）
第 2 相試験	米国後期第 2 相試験（ND）［FGCL-041］	第 3 期又は第 4 期保存期慢性腎臓病に伴う腎性貧血患者（米国）	有効性 安全性 薬物動態	非盲検，ランダム化，用量漸増試験	ロキサデュスタット：50，60，70，100，140 及び 150 mg 週 2 又は 3 回で経口投与開始し，その後適宜増減	16 週又は 24 週	145	5.3.5.4-3（参考資料）
第 2 相試験	中国第 2 相試験（ND）［FGCL-047］	第 3 期又は第 4 期保存期慢性腎臓病に伴う腎性貧血患者（中国）	有効性 安全性	二重盲検，ランダム化，プラセボ対照，逐次群，用量設定試験	ロキサデュスタット：70，90，120 及び 150 mg を週 3 回経口投与で開始し，その後適宜増減 プラセボ： 週 3 回経口投与	8 週	91	5.3.5.4-4（参考資料）
第 3 相試験	中国第 3 相比較試験（ND）［FGCL-808］	保存期慢性腎臓病に伴う腎性貧血患者（中国）	有効性 安全性 薬物動態	二重盲検，ランダム化，プラセボ対照試験	ロキサデュスタット：70 又は 100 mg を週 3 回経口投与で開始し，適宜増減 プラセボ：週 3 回経口投与	52 週	152	5.3.5.4-5（参考資料）

a：安全性解析対象集団

2.5.1.4.2 国内における臨床開発の経緯

透析施行中の腎性貧血の適応症の取得を目指して，これまでに国内で実施した臨床試験の一覧を表 2.5.1-3 に示す。

表 2.5.1- 3　　国内で実施した臨床試験一覧

試験の種類	試験名（試験番号）	対象（実施地域）	目的	試験デザイン	用法・用量	投与期間	被験者数 a	添付資料番号
第 1 相試験	国内食事の影響試験［CL-0202］	非高齢健康成人男性（日本）	安全性 薬物動態	非盲検，ランダム化，2 群 2 期クロスオーバー	ロキサデュスタット 100 mg（空腹時及び食後に各 1 回）経口投与	単回投与	16	5.3.1.1-1
第 1 相試験	国内第 1 相単回・反復投与試験［CL-0201］	非高齢健康成人男性（日本）	薬物動態 安全性 薬力学	単盲検，ランダム化，プラセボ対照，用量漸増試験	第 1 部（単回投与）：プラセボ，ロキサデュスタット 0.3，1.0，2.0，3.0 及び 4.0 mg/kg 経口投与 第 2 部（反復投与）：プラセボ，ロキサデュスタット 0.3, 1.0 及び 3.0 mg/kg を週 2 回又は 3 回経口投与	第 1 部：単回投与 第 2 部：14 日	第 1 部 40 第 2 部 60	5.3.3.1-1
第 1 相試験	国内血液透析患者対象単回投与試験［CL-0203］	血液透析施行中の腎性貧血患者（日本）	薬物動態 薬力学 安全性	非盲検，非対照，用量漸増試験	ステップ 1：ロキサデュスタット 1.0 mg/kg 経口投与 ステップ 2：ロキサデュスタット 2.0 mg/kg 経口投与	単回投与	12	5.3.3.2-1
第 1 相試験	薬物相互作用試験（クレメジン）［CL-0204］	非高齢健康成人男性（日本）	薬物動態 安全性	非盲検，ランダム化，4 群 4 期（パート 2 は 6 群 3 期）クロスオーバー試験	ロキサデュスタット：100 mg 経口投与 クレメジン：2 g を 1 日 3 回経口投与	ロキサデュスタット：単回投与 クレメジン：2 日	34	5.3.3.4-1
第 1 相試験	薬物相互作用試験（炭酸ランタン）［CL-0205］	非高齢健康成人男性（日本）	薬物動態 安全性	非盲検，ランダム化，2 期 2 群クロスオーバー試験	ロキサデュスタット：100 mg 経口投与 炭酸ランタン：750 mg を 1 日 3 回経口投与	ロキサデュスタット：単回投与 炭酸ランタン：2 日	18	5.3.3.4-2
第 2 相試験	国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］	血液透析施行中の腎性貧血患者（日本）	有効性 安全性 薬物動態	二重盲検，ランダム化，非対照，並行群間，実薬対照試験	ロキサデュスタット：50，70 及び 100 mg 週 3 回で経口投与開始し，その後適宜増減 ダルベポエチンアルファ：20 μg/週で静脈内投与で開始し，その後適宜増減	24 週	129	5.3.5.1-1
第 3 相試験	国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］	血液透析施行中の腎性貧血患者（日本）	有効性 安全性 薬物動態	二重盲検，ランダム化，実薬対照試験	ロキサデュスタット：既存の赤血球造血刺激因子製剤（ESA）からの切替え換算投与量（70 mg 若しくは 100 mg 週 3 回）で経口投与開始し，適宜増減 ダルベポエチンアルファ：既存 ESA からの切替え換算投与量で静脈内投与開始し，適宜増減	24 週	302	5.3.5.1-2

試験の種類	試験名（試験番号）	対象（実施地域）	目的	試験デザイン	用法・用量	投与期間	被験者数 a	添付資料番号
第 3 相試験	国内一般臨床試験（PD）［CL-0302］	腹膜透析施行中の腎性貧血患者（日本）	有効性 安全性 薬物動態	非盲検，ランダム化，非対照試験	ESA 未投与例：50 又は 70 mg 週 3 回でロキサデュスタットを経口投与開始し，その後適宜増減 ESA 投与例：既存 ESA からの切替え換算投与量（70 mg 若しくは 100 mg 週 3 回）でロキサデュスタットを経口投与開始し，適宜増減	24 週	56	5.3.5.2-1
第 3 相試験	国内 ESA 未治療患者対象試験（HD）［CL-0308］	血液透析施行中の腎性貧血患者（日本）	有効性 安全性 薬物動態	非盲検，ランダム化，非対照試験	ロキサデュスタットを 50 又は 70 mg 週 3 回で経口投与開始し，その後適宜増減	24 週	75	5.3.5.2-2
第 3 相試験	国内長期投与試験（HD）［CL-0312］	血液透析施行中の腎性貧血患者（日本）	有効性 安全性	非盲検，非対照試験	既存 ESA からの切替え換算投与量（70 若しくは 100 mg 週 3 回）でロキサデュスタットを経口投与開始し，適宜増減	52 週	163	5.3.5.2-3

国内で実施された保存期慢性腎臓病に伴う腎性貧血患者対象試験（参考資料）

試験の種類	試験名（試験番号）	対象（実施地域）	目的	試験デザイン	用法・用量	投与期間	被験者数 a	添付資料番号
第 2 相試験	国内第 2 相試験（ND）［CL-0303］	保存期慢性腎臓病に伴う腎性貧血患者（日本）	有効性 安全性 薬物動態	二重盲検，ランダム化，並行群間，プラセボ対照試験	ロキサデュスタット： 50，70 又は 100 mg 週 3 回で経口投与開始し，その後適宜増減 プラセボ： 週 3 回経口投与	24 週	107	5.3.5.4-1（参考資料）

a：安全性解析対象集団

2.5.1.4.2.1　臨床試験に関するガイダンス

腎性貧血治療薬の有効性及び安全性を患者集団において客観的に評価し，その臨床的有用性を確認することを目的として，腎性貧血治療薬の臨床評価方法に関するガイドライン［厚生労働省，2011］が 2011 年 9 月に策定された。ガイドラインの中で，腎性貧血治療薬の臨床評価方法に関して推奨されている事項を以下に示す。本ガイドラインには各相の具体的な推奨される臨床試験の方法などについて記載されているが，ここでは基本的な考え方について記載する。

評価方法に関する基本的な考え方として，本ガイドラインでは，透析（血液透析又は腹膜透析）施行中の患者及び保存期慢性腎臓病の患者における腎性貧血を対象として，腎性貧血改善効果（Hb 値等）を主要評価項目として有効性の評価を行うことが推奨されており，評価方法の選択，評価，治療効果の判定，試験デザインの決定に関する留意点として以下の項目が挙げられている。

1.評価方法の選択

開発された薬剤の期待される薬効及び投与目的を明確にし，それを客観的に評価し得る評価項目を選択する。

試験方法としては，臨床推奨用量の決定及び既承認の腎性貧血治療薬との比較を行う。

なお，被験薬の有効性，安全性を示し，更に試験方法の妥当性を検討するため，後期第 2 相試験（用量反応試験）又は第 3 相試験（検証的試験）のいずれか又は両者において必要に応じてプラセボ又は既承認の腎性貧血治療薬等の実薬を対照とした無作為化二重盲検比較試験を行う。

1）方法

被験薬の使用期間，用法及び用量は，被験薬の性質，腎機能，透析方法等に依存するものであり，試験デザインについてはそれぞれの被験薬の特徴を生かして，透析（血液透析又は腹膜透析）施行中の患者と保存期慢性腎臓病の患者で別々に設定する。

（1）切替え維持試験

腎性貧血患者では，既承認の腎性貧血治療薬で治療されている患者が多いことから，被験薬に切り替えて治療する場合の用法，用量，有効性及び安全性を検討する必要がある。本試験では，既承認の腎性貧血治療薬によりヘモグロビン値が安定して維持されている患者を対象に，既承認薬から被験薬へ切り替えた後のヘモグロビン値が切り替える前と同様に目標の範囲内に安定して維持されるかを検討する。

（2）貧血改善試験

被験薬の貧血改善効果を検討する場合には，投与開始初期の用法，用量，有効性及び安全性を確認する必要がある。本試験では，未治療又は既承認薬を一定期間ウォッシュアウトした患者を対象に被験薬の使用を開始し，ヘモグロビン値の上昇により貧血改善効果を検討する。また，最新の腎性貧血治療ガイドライン等を参考にヘモグロビン値の急激な上昇がないように，被験薬の薬物動態及び薬力学的反応の関係から投与量を注意深く設定する。

2）対象

（1）対象患者選択基準

腎性貧血の診断基準に適合し，ヘモグロビン値が最新の腎性貧血治療ガイドラインにおける投与開始基準を満たしている透析施行中の患者及び保存期慢性腎臓病の患者を対象とする。

a) 導入後 3 ヶ月以上経過した安定期の透析（血液透析又は腹膜透析）施行中の患者

b) 保存期慢性腎臓病の患者

上記，a)あるいは b)について治験対象として選択された場合はそれぞれの性別，年齢，体重，身長，原疾患，透析歴，合併症，既往歴等を記録する。

（2）除外を要するものあるいは好ましくないもの

腎性貧血治療薬の薬効評価に影響を与えるおそれのあるもの，治験薬投与により危険性が生じるおそれがあるもの，治験遂行時の安全性に問題が生じるおそれのあるものを対象から除外する。

3）観察項目

（1）腎性貧血改善効果を示す指標

ヘモグロビン値等

（2）身体所見及び臨床検査

脈拍数，血圧等の身体所見を記録する。胸部レントゲン検査，心電図検査，赤血球系パラメータを含む血液学検査，鉄代謝関連検査，腎機能検査等を治験薬に応じて実施する。異常が生じた場合には，必要な処置をして追跡検査及び観察を行う。

（3）自覚症状及び他覚所見の改善

（4）薬物動態

必要に応じて治験薬の血中濃度を経時的に測定し，薬物動態と腎性貧血に対する有効血中濃度を推定する。

（5）安全性

有害事象発現の有無，程度や臨床検査所見により安全性を検討する。治験薬使用との関連が懸念される治療開始後の急激な血圧変化，アレルギー反応等に注意する。

2.評価

被験薬の有効性は，貧血改善効果を示す指標（ヘモグロビン値等）を主要評価項目として，臨床症状等も副次的評価項目に加える。ただし，妥当性があれば，他の検査法を評価方法として選ぶことができる。

3.治療効果の判定

主要評価項目，副次的評価項目の選択は治験デザインの設定において最も重要なものである。被験薬の薬効を考慮し，最も適切な項目を選択する。

4.試験デザインの決定に関する留意点

1）全般的事項

試験デザインは，先行する試験で得られた情報及び治験薬の評価に影響を与え得る要因に関して十分に分析，検討し，試験の目的及び検証すべき仮説を踏まえて設定する。

2）標準薬の設定

一般的に，医薬品の製造承認に関する取扱いが厳密化された昭和 42 年以降に承認又は再評価された既承認薬で，客観的かつ精密な評価がなされているものを，被験薬の作用機序に応じて標準薬として選択する。

3）組入れ症例の選択基準，除外基準

対象患者は，臨床的に安定した患者から最新の腎性貧血治療ガイドラインに記載された貧血の診断基準に従って選択し，治験薬の特性を考慮して合理的に決定する。

以上のガイドラインの記載を踏まえ，各臨床試験のデザイン，実施方法，評価方法等の立案を行った。

2.5.1.4.2.2　治験相談

2.5.1.4.2.2.1 [redacted]相談（[redacted]）：平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日

平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日に機構との[redacted]相談（[redacted]）を実施し，[redacted]の適切性の 4 点について相談した。

- 相談事項 1. [redacted]について

1-1. [redacted]について

機構との相談の結果，[redacted]について，[redacted]ごとに検討する必要があると考えるとの助言を得たことから，[redacted]こととした。

1-2. [redacted]について

機構より，[redacted]について，[redacted]とすることには特段異論はないが，[redacted]ことが適切であると考えるとの助言を得た。

1-3. [redacted]について

機構との相談の結果，[redacted]について，[redacted]

[redacted]する必要があるとの助言を得たことから，[redacted]こととした。

- 相談事項 2. [redacted]について

機構より，相談者が提示している[redacted]に特段異論はないが，[redacted]を理由に，[redacted]本剤の有効性及び安全性評価を行うことは困難と考えられることから，適当ではないと考えるとの助言を得た。相談の結果を踏まえ，[redacted]こととした。

- 相談事項 3. [redacted]の適切性について

機構より，[redacted]との相談者の考えについて，[redacted]が認められ，[redacted]が問題とならない場合にあっては，情報として利用することは可能と考えるが，[redacted]場合には，[redacted]が必要になると考えるとの助言を得た。

- 相談事項 4. [redacted]の適切性について

機構より，[redacted]に関して考察するとともに[redacted]について十分説明できるのであれば，[redacted]ことは可能と考えるとの助言を得た。

2.5.1.4.2.2.2 [redacted]相談（オーファン以外）（[redacted]）：平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日

平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日に機構との[redacted]相談（[redacted]）を実施し，[redacted]，及び[redacted]について相談した。

[redacted]に関して，機構より，[redacted]に関する相談者の推測は現時点では不確実性が高いと考えられ，[redacted]十分想定され，[redacted]とすることに疑義が生じることが懸念される。このような場合，[redacted]があることから，[redacted]機構は推奨できないとの見解を得た。

[redacted]に関しては，[redacted]相談（[redacted]）において提示した，[redacted]が全て検討され，[redacted]を前提とした場合には，[redacted]については，[redacted]との助言を得た。

以上の相談の結果を踏まえ，[redacted]こととした。

2.5.1.4.2.2.3 [redacted]面談：平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日

[redacted]において，[redacted]ことについて，平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日に[redacted]面談を実施した。

機構より，[redacted]との助言を得た。

以上の相談の結果を踏まえ，[redacted]こととした。

2.5.1.4.2.2.4 [redacted]相談（オーファン以外）（[redacted]）：平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日

平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日に機構との[redacted]相談（[redacted]）を実施し，[redacted]，[redacted]の適切性の 2 点について相談した。

- 相談事項 1. [redacted]について

[redacted]について，主に以下の助言を得た。

  - [redacted]については，[redacted]ことを検討してほしい。
  - 依頼者の提示した[redacted]は受け入れ可能である。
  - [redacted]妥当性[redacted]について十分に説明する必要がある。

- 相談事項 2. [redacted]の適切性について[redacted]の適切性について，以下の助言を得た。
  - [redacted]とすること，また，[redacted]とすることについて，いずれも受入れ可能であるが，[redacted]を設ける必要がある。
  - [redacted]について，[redacted]を決定する[redacted]の妥当性が説明できないため，[redacted]ことは受入れ困難である。
  - [redacted]を基に設定しているが，[redacted]ことも踏まえると，その妥当性は不明であると考える。したがって[redacted]することとし，[redacted]を検討してほしい。
  - [redacted]について，[redacted]ことに異論はない。
  - [redacted]について，[redacted]とすること，[redacted]とすることについて，いずれも受入れ可能である。一方，[redacted]については，「[redacted]」とした場合，[redacted]が検討できないと考えられる。[redacted]であることも踏まえると，[redacted]とすることが望ましいと考える。
  - [redacted]について，[redacted]を踏まえて慎重に検討する必要があると考えるとの助言を得た。また，[redacted]につい

ては，[redacted]に基づいたものであり，その妥当性を[redacted]を確認することが望ましいと考える。

以上の相談の結果を踏まえ，[redacted]において検討することとした。

2.5.1.4.2.2.5 [redacted]相談（[redacted]）：平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日

平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日に機構との[redacted]相談（[redacted]）を実施し，[redacted]の適切性，[redacted]の適切性，[redacted]の適切性の 3 点について相談し，いずれも受け入れ可能であるとの見解を得た。

2.5.1.4.2.2.6 [redacted]相談（オーファン以外）（[redacted]）：平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日

これまでに得られた機構の意見及び国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］の結果を踏まえ，平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日に[redacted]相談（[redacted]）を実施し，[redacted]，[redacted]の適切性について相談し，機構からは以下の助言を得た。

- [redacted]の適切性に関し，相談者が提示した以下の項目において特に異論はない。
  - [redacted]における本剤の[redacted]
  - [redacted]における，相談者が提示している[redacted]
  - 本剤の[redacted]を設定すること
  - [redacted]
  - 相談者が提示している[redacted]
  - [redacted]を用いること
  - [redacted]すること

- [redacted]について[redacted]と設定されているが，[redacted]の日本人における安全性等の情報を得るために，[redacted]必要がある。

- [redacted]の複数の観点から[redacted]が説明されているが，現時点では本剤が[redacted]に与える影響について明確になっていないと考えることから，[redacted]のリスクについて評価する必要がある。

上記の機構の助言を踏まえ，[redacted]こととした。

2.5.1.4.2.2.7 [redacted]相談：平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日申し込み

平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日の[redacted]相談（[redacted]）結果を踏まえ，[redacted]を報告し，機構より依頼者の提案に対して異論はないとの見解を得た。

2.5.1.4.2.2.8 [redacted]面談：平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日

[redacted]について相談を行った際に，機構より，[redacted]については検討の余地があることから，[redacted]との助言を得た。

2.5.1.4.2.2.9 [redacted]面談：平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日申し込み

平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日の[redacted]面談結果を踏まえ，[redacted]報告し，機構より[redacted]安全性に配慮するのであれば，相談者の提案する[redacted]については受け入れ可能であるとの見解を得た。これら機構の見解を踏まえ，[redacted]こととした。

2.5.1.4.2.3 国内第 1 相試験

2.5.1.4.2.3.1 国内第 1 相単回・反復投与試験［CL-0201］

日本人非高齢健康男性を対象とし，ロキサデュスタットを単回及び反復経口投与したときの安全性，忍容性，薬物動態，薬力学を検討する目的で単回及び反復投与試験を実施した。第 1 部において単回経口投与（0.3，1.0，2.0，3.0，4.0 mg/kg），第 2 部において週 2 回及び週 3 回反復投与（0.3，1.0，3.0 mg/kg）を検討した。

2.5.1.4.2.3.2　国内血液透析患者対象単回投与試験［CL-0203］

血液透析施行中の腎性貧血患者を対象とし，ロキサデュスタットを経口投与したときの薬物動態，薬力学，安全性，忍容性及び血液透析による薬物動態への影響を検討する目的で単回投与試験を実施した。

ステップ 1（ロキサデュスタット 1.0 mg/kg 投与）で安全性を確認した後，ステップ 2（ロキサデュスタット 2.0 mg/kg 投与）へ移行することとし，各ステップの Day 1 及び Day 8 に以下のとおりロキサデュスタット を単回経口投与した。

・週初めの最大透析間隔後の透析日である Day 1 の透析終了後，ロキサデュスタットを投与した。
・週初めの最大透析間隔後の透析日である Day 8 にロキサデュスタットの 2 回目の投与を行い，ロキサデュスタット投与 2.5 時間後から透析を開始した。

2.5.1.4.2.4　国内第 2 相試験

2.5.1.4.2.4.1　国内第 2 相試験における用法・用量の設定根拠

国内第 2 相試験を実施するにあたり，試験開始時点までに得られた各試験の結果をふまえ，用法及び用量の設定を行った。

本試験は用法として週 3 回投与を設定しており，その設定根拠は以下の通りである。

・国内で実施された国内第 1 相単回・反復投与試験［CL-0201］の結果，薬物動態はほぼ線形性を示した。一方，本剤の用量反応性は［CL-0201］及び英国第 1 相単回・反復投与試験［FGCL-016］において，線形ではなく指数的に増加することが示唆された。そのため，一回投与量が少量となる連日投与では期待した効果が得られない可能性がある。
・ 一回投与量が多量となる 1 週間 1 回投与では投与量上限に抵触する被験者が多数となることが推定された。
・ 海外で実施された透析患者を対象とした第 2 相臨床試験では，週 3 回投与により安全性上の問題なく有効性が確認された。

また，用量については，海外で実施された保存期慢性腎臓病に伴う腎性貧血患者を対象に貧血改善効果を評価した米国前期第 2 相試験（ND）［FGCL-017］，及び非高齢健康男性を対象とした国内外の第 1 相試験［CL-0201，FGCL-016］の結果より，初期用量として，50 mg，70 mg，100 mg を設定した。

2.5.1.4.2.4.2　国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］

ロキサデュスタットを間歇投与した際の有効性及び安全性の用量反応性について検討する目的で，ESA を休薬した血液透析施行中の腎性貧血患者を対象とし，ランダム化，並行群間，非対照二重盲検（ロキサデュスタット初期投与量 : 50，70，100 mg），ダルベポエチンアルファ（非盲検）参照試験として実施した。被験者は登録時に，ロキサデュスタット（初期投与量 : 50，70，100 mg）若しくはダルベポエチンアルファ（初期投与量 : 20 μg），いずれかの投与群に割り付けられた。

投与開始後における治験薬の投与量調整については，最大透析間隔後の透析前 Hb 値が目標範囲（Hb 値が 10.0～12.0 g/dL）に維持されるようにあらかじめ設定した投与量増減ルールに従い投与量の調整を行った。治験薬は最長 24 週間投与された。

2.5.1.4.2.5　国内第 3 相試験

2.5.1.4.2.5.1　国内第 3 相試験における用法・用量の設定根拠

国内第 3 相試験を実施するに当たり，国内第 2 相試験，国内第 1 相試験，海外第 1 相試験で得られた結果を踏まえ，用法及び用量の設定を行った。

- 第 3 相試験における用法設定の根拠

国内で実施した国内第 1 相単回・反復投与試験［CL-0201］，海外で実施された英国第 1 相単回・反復投与試験［FGCL-016］の結果，本剤の用量反応性は線形ではなく，指数的に増加することが示唆されており，一回投与量が少量となる連日投与では期待した効果が得られない可能性があり，また，投与量調整も困難になることが推測された。国内で実施された透析期慢性腎臓病患者を対象とした国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］では，週 3 回投与により安全性上の問題なく有効性が確認されたことから，本試験においても，同様の投与間隔で実施するのが望ましいと考えられた。

- 第 3 相試験における用量設定の根拠

1. 第 3 相貧血改善維持試験（国内一般臨床試験（PD）［CL-0302］及び国内 ESA 未治療患者対象試験（HD）［CL-0308］）の初期投与量

腎性貧血患者の貧血改善期における適切な Hb 上昇速度は，ダルベポエチンアルファやエポエチンベータペゴルを参考にし，週当たり 0.25 g/dL 前後であると考えている。また，慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン［日本透析医学会，2008］によれば，週当たり 0.5 g/dL 以内の上昇であれば問題がないとされている。

CL-0304 試験の週当たりの平均 Hb 変化量（g/dL/week）は，50 mg，70 mg 及び 100 mg 週 3 回投与において，それぞれ 0.099，0.211 及び 0.280 g/dL/week であり，用量依存的に増加した。また，平均 Hb 変化量が 0.5 g/dL/week を超えた被験者の割合は 50 mg，70 mg 及び 100 mg 週 3 回投与において，0.0%，4.2%及び 14.3%であった。また，海外で実施した薬物相互作用試験（セベラマー及び酢酸カルシウム）［CL-0526］の結果にて，ロキサデュスタットをリン吸着剤と同時に単回投与したとき，ロキサデュスタットの曝露量が低下することが明らかになったため，リン吸着薬の影響について検討した。リン吸着薬併用別の週当たりの平均 Hb 変化量は，50 mg，70 mg 及び 100 mg 非併用例では，それぞれ 0.118，0.238 及び 0.760 g/dL/week，50 mg，70 mg 及び 100 mg 併用例では，それぞれ 0.097，0.201 及び 0.229 g/dL/week であり，非併用例において平均 Hb 変化量が高くなる傾向が認められた。本試験においては，本剤とリン吸着薬の投与タイミングを空ける

ことにより，リン吸着薬併用の本剤の曝露量への影響を最小限に抑えられることも踏まえ，70 mg 週 3 回投与が適切な初期用量であると考えられた。

一方，CL-0304 試験は前治療 ESA をウォッシュアウトした患者を対象として実施したため，CL-0304 試験の結果を元に ESA 未治療患者における初期用量別の Hb 値推移をシミュレーションした。50 mg，70 mg 及び 100 mg 週 3 回投与における 0～4 週時の平均 Hb 変化量は CL-0304 試験の結果より 1.5～2 倍程度増加し，70 mg 及び 100 mg 週 3 回投与では目標の傾きである 0.25 g/dL/週を上回った。また，平均 Hb 変化量が 0.5 g/dL/週を超える被験者の割合は，50 mg，70 mg 及び 100 mg 週 3 回投与において，順に約 12%，22%，33%と上昇した。なお，いずれの項目においても，ばらつきは大きかった。本シミュレーション結果からは，ESA 未治療患者での反応性が高い可能性が示唆され，50 mg 週 3 回投与も適切な初期用量の選択肢のひとつとなり得ると考えられた。

以上より, CL-0304 試験の結果から適切な Hb 上昇速度を示す初期用量は 70 mg 週 3 回投与であると考えられたが，対象患者の違いにより反応性が異なる可能性を踏まえ，70 mg 及び 50 mg を初期用量とした。

2. 第 3 相切替え試験（CL-0302, 国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］及び国内長期投与試験（HD）［CL-0312］）における前治療 ESA からロキサデュスタットへの切替え時用量の検討

CL-0304 試験の EPO 使用例のデータを用いて, 前治療 EPO からロキサデュスタットへの換算比率を検討し，切替え用量を設定した。CL-0304 試験は前治療 ESA をウォッシュアウトして実施した試験であり，換算比率の算出に際しては，大部分の被験者で Hb 値が治療目標範囲（10.0～12.0 g/dL）内でコントロールされていたウォッシュアウト開始前，及び多くの被験者において Hb 値が安定している 18～24 週のデータを用いるのが適切であると考えられた。18～24 週の平均 Hb 値のウォッシュアウト開始前の Hb 値からの変化量を縦軸に, 切替え前 rHuEPO 投与量／切替え後ロキサデュスタット投与量比（週当たりの rHuEPO 投与量（IU）／週当たりのロキサデュスタット投与量（mg）で算出）の対数を横軸にプロットした結果，Hb 値の変化量は 0 付近に分布しており，投与量比として 7.3～44（log 換算で 2～3.8）の範囲に多くのデータがみられた。海外で実施された透析期患者対象の EPO からロキサデュスタットへの切替えを検討した米国第 2 相試験（HD）［FGCL-040］のデータをもとに算出した投与量比は約 37（log 換算で 3.6）であり，CL-0304 試験における切替え比の範囲に含まれ，結果はおおむね一致した。

また，CL-0304 試験の結果を元に Hb 値推移をシミュレーションした。rHuEPO とロキサデュスタットにおける 3 種類の切替え用量（①50/70/100 mg ②50/70 mg ③70/100 mg）において，初期用量に 50 mg を含む①②の切替え用量では，切替え後 4 週時から 8 週時に一時的な Hb 値の減少が示唆された。また治験期間中に，Hb 値が 13.0 g/dL を上回る被験者の割合は，いずれの切替え用量においても大きな差はなかった。よって，［既存 ESA とロキサデュスタットの用量対応表］に示す③の切替え用量が，より安定して Hb 値を維持出来ると考えられた。また，③の切替え用量

における投与量比は，CL-0304 試験の実測値から得られた投与量比の範囲内に含まれることから，妥当な切替え用量比であると考えられた。

次に，rHuEPO を基準として，ダルベポエチンアルファ，及びエポエチンベータペゴルからロキサデュスタットへの切替え用量を設定するために，ダルベポエチンアルファ，及びエポエチンベータペゴルの国内の添付文書における rHuEPO からの用量換算表を参照し，rHuEPO／ロキサデュスタット投与量比を基にダルベポエチンアルファ（μg/week）／ロキサデュスタット（mg/week）投与量比，及びエポエチンベータペゴル（μg/4weeks）／ロキサデュスタット（mg/4weeks）投与量比をを算出したところ，それぞれ 0.067～0.071（log 換算で-2.71～-2.64），0.119～0.125（log 換算で-2.13～-2.08）であった。CL-0304 試験におけるダルベポエチンアルファ，エポエチンベータペゴル使用例について，ウォッシュアウト開始時から治験薬投与 18～24 週までの平均 Hb 値の変化量とウォッシュアウト前ダルベポエチンアルファ投与量／ロキサデュスタット投与量比，ウォッシュアウト前エポエチンベータペゴル投与量／ロキサデュスタット投与量比の関係をそれぞれプロットしたところ，rHuEPO の場合と同様に，ダルベポエチンアルファの投与量比及びエポエチンベータペゴルの投与量比は，CL-0304 試験の実測値から得られた投与量比の範囲内に含まれることが示された。すなわちダルベポエチンアルファ，エポエチンベータペゴルについても，［既存 ESA とロキサデュスタットの用量対応表］を用いることにより，著しい Hb 値の変化を生じることなく，ロキサデュスタットへの切替えが実施できると考えられた。また，Hb 変化量並びに Hb 値により逐次投与量調整を実施することから，個々の被験者における反応性の差異について，十分対応可能であると考えられた。

［既存 ESA とロキサデュスタットの用量対応表］

ダルベポエチンアルファ（μg/week）	エポエチンベータペゴル（μg/4weeks）	rHuEPO（IU/week）	ロキサデュスタット（mg/回）	ロキサデュスタット（mg/week）
20 未満	100 以下	4500 未満	70	210
20 以上	100 超	4500 以上	100	300

3. 最大用量

最大用量については，国内にて実施された国内第 1 相単回・反復投与試験［CL-0201］において，3.0 mg/kg までの安全性が確認されていることから，各被験者で 3.0 mg/kg を超えない用量とした。

2.5.1.4.2.5.2 国内第 3 相試験における投与量増減ルールの設定根拠

国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］は以下の［国内第 2 相試験における投与量増減ルール］を用いて試験を実施し，本投与量調整ルールを利用することで Hb 値をおおむね目標範囲（Hb 値が 10.0～12.0 g/dL）に維持できることを確認できた。

［国内第 2 相試験における投与量増減ルール］

4 週前から当該週までの最大透析間隔後透析前 Hb 値変化量	当該週及び 1 週前の最大透析間隔後透析前 Hb 値			
	右記以外の場合	ともに 10.0 g/dL 以上	ともに 11.5 g/dL 超	ともに 12.5 g/dL を超える
-0.8 g/dL 未満	1 段階増量	1 段階増量	変更なし	休薬し，Hb 値が 11.0 g/dL 未満になった時点から 1 段階減量して再開
-0.8 g/dL 以上 0.8 g/dL 以下	1 段階増量	変更なし	1 段階減量	
0.8 g/dL を超える	変更なし	1 段階減量	1 段階減量	休薬し，Hb 値が 11.0 g/dL 未満になった時点から 2 段階減量して再開

一方，CL-0304 試験での 18～24 週の平均 Hb 値推移をみると，目標 Hb 値に維持されているものの Hb 値が若干低下する傾向にあった。その原因について考察したところ，本投与量調整ルールでは，4 週以内の急激な Hb 値の変動や増加傾向については適切に用量調整がされる一方，Hb 値が緩やかに低下（4 週前から当該週までの変化量が-0.8 g/dL 以上 0.8 g/dL 以下）した場合は，Hb 値が 10.0 g/dL 未満となるまでは増量されない設定となっていることが，原因の一つとして考えられた。

国内第 3 相試験では Hb 値をより安定して目標範囲内に維持することが重要であると考えられることから，第 2 相試験で得られた知見を踏まえ，Hb 値が緩やかに低下するケースに対して，Hb 値が目標範囲外（10.0 g/dL 未満）になる前に増量できるようにすることが適切と考えられた。

また，本投与量調整ルールでは，Hb 値が 12.5 g/dL を超え，かつ，4 週前から当該週までの Hb 値変化量が 0.8 g/dL を超えた場合，休薬し，Hb 値が 11.0 g/dL 未満になった時点から 2 段階減量して再開されるが，再開後に Hb 値が上昇せずに 10.0 g/dL 未満まで低下する症例が認められた。これは，2 段階減量した用量が再開時の用量として低かったためと考えられた。

上記の懸念点に対応するため，投与量増減ルールを一部変更し，以下の［国内第 3 相試験における投与量増減ルール］を用いることでより適切に Hb 値がコントロールできると考えた。なお，Hb 測定のばらつきを考慮した海外臨床試験における用量調整ルールの変更に伴い，Hb 値変化量の変動幅を 0.8 g/dL から 1.0 g/dL に変更した。

［国内第 3 相試験における投与量増減ルール］

4 週前から当該週までの Hb 値変化量	当該週の Hb 値		
	10.5 g/dL 未満	10.5 g/dL 以上 11.5 g/dL 以下	11.5 g/dL 超 12.5 g/dL 以下
-1.0 g/dL 未満	1 段階増量	1 段階増量	変更なし
-1.0 g/dL 以上 1.0 g/dL 以下	1 段階増量	変更なし	1 段階減量
1.0 g/dL を超える	変更なし	1 段階減量	1 段階減量

［休薬・投与再開時の投与量調整］

Hb 値が 12.5 g/dL を超えた場合は休薬し，Hb 値が 11.0 g/dL 未満になった時点から投与量を 1 段階減量して再開する。

2.5.1.4.2.5.3　国内第 3 相試験における主要な評価項目の設定根拠

- 国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］

・評価期間中におけるベースラインからの Hb 値変化量（評価期間 : 投与 18 週から投与 24 週）

【設定根拠】

日本腎臓学会より発出された「CKD 診療ガイド 2012」に基づき，目標の Hb 値を 10.0～12.0 g/dL と設定した。また，平成 23 年 9 月 30 日薬食審査発 0930 第 1 号「腎性貧血治療薬の臨床評価方法に関するガイドライン」において，切替え維持試験の評価方法として「既承認の腎性貧血治療薬によりヘモグロビン値が安定して維持されている患者を対象に，既承認薬から被験薬へ切替えた後のヘモグロビン値が切替える前と同様に目標の範囲内に安定して維持されるかを検討する。」とされており，Hb 値が切替える前と同様に目標の範囲内に安定して維持されるかを評価するため設定した。

- 国内一般臨床試験（PD）［CL-0302］

・目標 Hb 値維持率（投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下であった患者の割合）

【設定根拠】

平成 23 年 9 月 30 日薬食審査発 0930 第 1 号「腎性貧血治療薬の臨床評価方法に関するガイドライン」において，貧血改善試験の評価方法として「未治療又は既承認薬を一定期間ウォッシュアウトした患者を対象に被験薬の使用を開始し，ヘモグロビン値の上昇により貧血改善効果を検討する。」とされており，また，Hb 値の改善後に目標の範囲内に安定して維持されるかを評価するため設定した。

- 国内 ESA 未治療患者対象試験（HD）［CL-0308］

・ベースラインから，投与終了時までの累積奏効率（Hb 値が 10.0 g/dL 以上，かつベースラインより Hb 値が 1.0 g/dL 以上上昇した被験者を奏効例とする）

【設定根拠】

平成 23 年 9 月 30 日薬食審査発 0930 第 1 号「腎性貧血治療薬の臨床評価方法に関するガイドライン」において，貧血改善試験の評価方法として「未治療又は既承認薬を一定期間ウォッシュアウトした患者を対象に被験薬の使用を開始し，ヘモグロビン値の上昇により貧血改善効果を検討

する。」とされており，また，Hb 値の改善後に目標の範囲内に安定して維持されるかを評価するため設定した。

- 国内長期投与試験（HD）［CL-0312］

・目標 Hb 値維持率（投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下であった患者の割合）

【設定根拠】

平成 23 年 9 月 30 日薬食審査発 0930 第 1 号「腎性貧血治療薬の臨床評価方法に関するガイドライン」において，切替え維持試験の評価方法として「既承認の腎性貧血治療薬によりヘモグロビン値が安定して維持されている患者を対象に，既承認薬から被験薬へ切替えた後のヘモグロビン値が切替える前と同様に目標の範囲内に安定して維持されるかを検討する。」とされており，Hb 値が切替える前と同様に目標の範囲内に安定して維持されるかを評価するため設定した。

2.5.1.4.2.5.4 国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］

国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］は，血液透析施行中の腎性貧血患者を対象として，rHuEPO 若しくはダルベポエチンアルファからロキサデュスタットへ切替えた際の有効性及び安全性について比較検討するため，多施設共同，ランダム化，ダルベポエチンアルファ対照，二重盲検試験として実施した。

被験者は，ロキサデュスタット投与群あるいはダルベポエチンアルファ投与群のいずれかにランダムに割り付けられた。rHuEPO 若しくはダルベポエチンアルファの登録前 4 週間の週当たりの平均投与量に応じて，切替え初期用量としてロキサデュスタット投与群では 70 mg 若しくは 100 mg を週 3 回経口投与，ダルベポエチンアルファ投与群では 10～60 μg を週 1 回静脈内投与した。なお，この割り付けにおいては，治験責任医師等，治験依頼者，実施医療機関の関係者及び被験者のいずれにも，投与されている薬剤が分からない二重盲検の方法（ダブルダミー法）がとられた。投与開始後における治験薬の投与量調整については，Hb 値が目標範囲（10.0～12.0 g/dL）に維持されるようにあらかじめ設定した投与量調整基準に従い実施した。治験薬は最長 24 週間投与された。

2.5.1.4.2.5.5 国内 ESA 未治療患者対象試験（HD）［CL-0308］

国内 ESA 未治療患者対象試験（HD）［CL-0308］は，透析導入後，ESA の投与を受けたことがない血液透析施行中の腎性貧血患者を対象とし，ロキサデュスタットを経口投与した際の有効性及び安全性を検討することを目的に，多施設共同，ランダム化，非盲検，非対照試験として実施した。

被験者は登録時に 50 mg 投与群あるいは 70 mg 投与群に割り付けられた。投与開始後における治験薬の投与量調整については，Hb 値が目標範囲（10.0～12.0 g/dL）に維持されるようにあらかじめ設定した投与量調整基準に従い実施した。治験薬は最長 24 週間投与された。

2.5.1.4.2.5.6　国内長期投与試験（HD）［CL-0312］

国内長期投与試験（HD）［CL-0312］は，透析期慢性腎臓病に伴う腎性貧血患者で，現在 ESA により治療を実施している患者を対象とし，ロキサデュスタットの間歇投与（週 3 回）に切替えた際の有効性及び安全性，及び長期投与における安全性について検討することを目的に，多施設共同，非盲検，非対照試験として実施した。

被験者は，rHuEPO 若しくはダルベポエチンアルファ投与被験者では，登録前 4 週間の週当たりの平均投与量，エポエチンベータペゴル投与被験者では，登録前 8 週間の 4 週当たりの平均投与量に応じて，初期用量としてロキサデュスタット 70 mg 若しくは 100 mg が投与された。投与開始後における治験薬の投与量調整については，Hb 値が目標範囲（10.0～12.0 g/dL）に維持されるように，あらかじめ設定した投与量調整基準に従い実施した。治験薬は最長 52 週間投与された。

2.5.1.4.2.5.7　国内一般臨床試験（PD）［CL-0302］

国内一般臨床試験（PD）［CL-0302］は，腹膜透析施行中の腎性貧血患者を対象とし，ロキサデュスタットを投与した際の有効性及び安全性について検討することを目的に，多施設共同，ランダム化，非盲検，非対照試験として実施した。

登録時に ESA 未投与患者は 50 mg 投与群あるいは 70 mg 投与群に割り付けられ，ESA 投与患者は，rHuEPO 若しくはダルベポエチンアルファ投与被験者では，登録前 4 週間の週当たりの平均投与量，エポエチンベータペゴル投与被験者では，登録前 8 週間の 4 週当たりの平均投与量に応じて，初期用量として 70 mg 若しくは 100 mg が投与された。投与開始後における治験薬の投与量調整については，Hb 値が目標範囲（10.0～12.0 g/dL）に維持されるように，あらかじめ設定した投与量調整基準に従い実施した。治験薬は最長 24 週間投与された。

2.5.1.4.2.6　臨床データパッケージ

本製造販売承認申請において，評価資料とした臨床データパッケージを表 2.5.1-4 に示した。

表 2.5.1- 4　　臨床データパッケージ

分類	実施地域	試験名	添付資料番号
第 1 相	国内	国内第 1 相単回・反復投与試験［CL-0201］	5.3.3.1-1
		国内食事の影響試験［CL-0202］	5.3.1.1-1
		国内血液透析患者対象単回投与試験［CL-0203］	5.3.3.2-1
		薬物相互作用試験（クレメジン）［CL-0204］	5.3.3.4-1
		薬物相互作用試験（炭酸ランタン）［CL-0205］	5.3.3.4-2
	海外	相対的バイオアベイラビリティ試験［FGCL-066］	5.3.1.2-1
		英国第 1 相単回・反復投与試験［FGCL-016］	5.3.3.1-2
		中国第 1 相単回投与試験［FGCL-043］	5.3.3.1-3
		中国第 1 相反復投与試験［FGCL-044］	5.3.3.1-4
		マスバランス試験［FGCL-058］	5.3.3.1-5
		米国血液透析患者対象単回投与試験［FGCL-039］	5.3.3.2-2
		加齢及び性差検討試験［CL-0525］	5.3.3.3-1
		腎機能障害者対象第 1 相試験［CL-0543］	5.3.3.3-2
		肝機能障害者対象第 1 相試験［CL-0513］	5.3.3.3-3
		薬物相互作用試験（ゲムフィブロジル）［CL-0508］	5.3.3.4-3
		薬物相互作用試験（ワルファリン）［CL-0509］	5.3.3.4-4
		薬物相互作用試験（セベラマー及び酢酸カルシウム）［CL-0526］	5.3.3.4-5
		薬物相互作用試験（オメプラゾール）［CL-0527］	5.3.3.4-6
		薬物相互作用試験（ブプロピオン）［CL-0531］	5.3.3.4-7
		薬物相互作用試験（プロベネシド）［CL-0532］	5.3.3.4-8
		薬物相互作用試験（シンバスタチン及びロスバスタチン）［CL-0537］	5.3.3.4-9
		薬物相互作用試験（アトルバスタチン）［CL-0538］	5.3.3.4-10
		薬物相互作用試験（シンバスタチン投与タイミング）［CL-0541］	5.3.3.4-11
		薬物相互作用試験（ロシグリタゾン）［FGCL-037］	5.3.3.4-12
		QT/QTc 評価試験［FGCL-065］	5.3.4.1-1
第 2 相	国内	国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］	5.3.5.1-1
第 3 相	国内	国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］	5.3.5.1-2
		国内一般臨床試験（PD）［CL-0302］	5.3.5.2-1
		国内 ESA 未治療患者対象試験（HD）［CL-0308］	5.3.5.2-2
		国内長期投与試験（HD）［CL-0312］	5.3.5.2-3

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

臨床生物薬剤学試験のデータ並びに化学，製造及び品質管理及び生物分析法のデータが，本申請資料のロキサデュスタット生物薬剤学的評価の根拠となっている。ロキサデュスタット開発プログラムの生物薬剤学試験の主なデザイン特性及び結果の要約を 2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法に示す。結果の重要点について以下で考察する。

2.5.2.1　物理化学的性質

ロキサデュスタットは水にほとんど溶けず（[redacted] mg/mL），緩衝液における溶解度は[redacted]の[redacted]に伴って[redacted]する。Human epithelial colorectal adenocarcinoma cells（Caco-2 細胞）を用いてロキサデュスタットの透過性を評価した。管腔側（apical）から基底膜側（basolateral）への平均見かけ透過係数は[redacted] cm/s であり，また[redacted]はみられなかった（2.7.2.2.1.4.1 Caco-2 透過性（予備試験）［301_10_3010_144］）。ロキサデュスタットはヒトマスバランス試験において良好な経口吸収を示し，これは in vitro 透過性試験の結果と矛盾しない結果であった（2.7.2.3.1.2.2 In vivo 試験）。

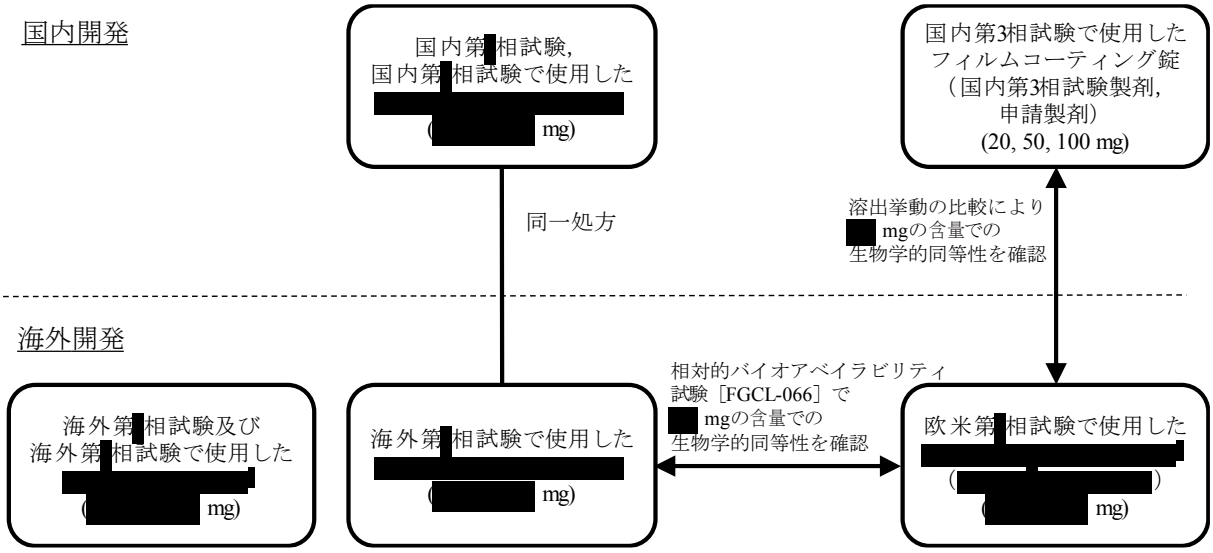
2.5.2.2　各種製剤についての概要

ロキサデュスタットは，臨床試験のいずれの段階においても，各種含量の即放性経口固形製剤として製剤化され，本申請資料に示す臨床試験に使用された。

[redacted]によって海外で実施された[redacted]の第[redacted]相及び第[redacted]相試験においては，[redacted]又は[redacted]に[redacted]した[redacted]を用いた。一方，[redacted]第[redacted]相試験では即放性の[redacted]を使用した。国内開発においては，第[redacted]相試験及び第[redacted]相試験は[redacted]社から提供された[redacted]を使用し，第 3 相試験では，即放性のフィルムコーティング錠（国内第 3 相試験製剤）を使用した。申請製剤は国内第 3 相試験製剤と同一である。

製剤の概略図を図 2.5.2-1 に，評価資料の臨床試験に用いた製剤一覧を表 2.5.2-1 に示す。

図 2.5.2-1 ロキサデュスタットの経口固形製剤の概略図



a: 海外第[redacted]相試験には，[redacted] mg 及び[redacted] mg のみ使用した。
b: 欧米第[redacted]相試験と並行して実施した海外第[redacted]相試験でもこの[redacted]を使用した。

表 2.5.2-1 臨床試験（評価資料）に使用した剤形及び製剤一覧

製剤	開発相	試験
[redacted]	海外第[redacted]相試験	[redacted]
	海外第[redacted]相[redacted]試験	
	国内第[redacted]相試験	
	国内第[redacted]相[redacted]試験	
	海外第[redacted]相試験	
	海外第[redacted]相[redacted]試験	
	海外第[redacted]相試験	
	第[redacted]相[redacted]／[redacted]試験[b]	
フィルムコーティング錠 （国内第 3 相試験製剤，申請製剤）	国内第[redacted]相試験	
	国内第 3 相有効性／安全性試験	CL-0302，CL-0307，CL-0308，CL-0312
[redacted]	海外第[redacted]相試験	[redacted]

a: 参考資料
b: 海外第[redacted]相試験は[redacted]で[redacted]

[redacted]

[redacted]社によって海外で実施された[redacted]の第[redacted]相及び第[redacted]相試験においては，各含量の原薬と[redacted]，[redacted]の[redacted]を[redacted]で[redacted]に[redacted]した含量[redacted] mg，[redacted] mg 及び[redacted] mg の[redacted]を用いた。

[redacted]

[redacted]において[redacted]による[redacted]が認められたため，[redacted]に変更した。[redacted]は[redacted] mg，[redacted] mg，[redacted] mg の含量としたが，[redacted]は第[redacted]相試験で[redacted]を[redacted]とするため，[redacted] mg，[redacted] mg，[redacted] mg の含量とした。

本製剤は，[redacted]第[redacted]相試験，国内第[redacted]相試験及び国内第[redacted]相試験等に用いられた。

[redacted]

[redacted]第[redacted]相試験には，即放性の含量[redacted] mg，[redacted] mg 及び[redacted] mg の[redacted]が用いられた。[redacted]を採用し，原薬を[redacted] [redacted]%で含む[redacted]を[redacted]で用いることとした。[redacted]及び[redacted]，[redacted]及び[redacted]，[redacted][redacted]を経て，[redacted]における[redacted] [redacted]を決定した。

相対的バイオアベイラビリティ試験［FGCL-066］において，[redacted]と[redacted] [redacted]は，[redacted] mg の含量で生物学的に同等であることが確認されている。

フィルムコーティング錠（国内第 3 相試験製剤）

国内第 3 相試験にあたり，[redacted]社で決定した[redacted] [redacted]に対して，[redacted]の[redacted]と[redacted]の[redacted]を行った。申請製剤は国内第 3 相試験製剤と同一である。

平成 24 年 2 月 29 日付薬食審査発 0229 第 10 号「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」別紙 3「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」及び別紙 1「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」を参考にして実施した溶出挙動の比較により，[redacted] [redacted] [redacted] mg [redacted]と国内第 3 相試験製剤 100 mg 錠間の生物学的同等性が示されている。

平成 24 年 2 月 29 日付薬食審査発 0229 第 10 号「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」別紙 2「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」及び別紙 1「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」を参考にして実施した溶出挙動の比較により，国内第 3 相試験製剤 100 mg 錠，50 mg 錠及び 20 mg 錠間の生物学的同等性が示されている。

2.5.2.3　測定法

ヒトの血漿，尿及び透析液に含まれるロキサデュスタット及び代謝物（4-*O*-β-グルクロン酸抱合体［MET1］，4-*O*-β-グルコース抱合体［MET2］及び 4’-水酸化体の硫酸抱合体［MET3］）並びに限外濾過液中のロキサデュスタットの濃度測定に使用した生体試料測定法は，感度，選択性，正確性及び再現性を有するものであった。

2.5.2.4　生物学的同等性及び相対的バイオアベイラビリティ

相対的バイオアベイラビリティ試験［FGCL-066］において，[redacted]と[redacted]は，[redacted] mg の含量で生物学的に同等であることが確認された。

平成 24 年 2 月 29 日付薬食審査発 0229 第 10 号「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」別紙 3「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」及び別紙 1「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」を参考にして実施した溶出挙動の比較により，[redacted] mg と国内第 3 相試験製剤 100 mg 錠間の生物学的同等性が示された。申請製剤は国内第 3 相試験製剤と同一である。

平成 24 年 2 月 29 日付薬食審査発 0229 第 10 号「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」別紙 2「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」及び別紙 1「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」を参考にして実施した溶出挙動の比較により，国内第 3 相試験製剤 100 mg 錠，50 mg 錠及び 20 mg 錠間の生物学的同等性が示された。

2.5.2.5　食事の影響

国内食事の影響試験［CL-0202］において，ロキサデュスタットのバイオアベイラビリティへの食事の影響はみられなかった。ロキサデュスタットの C_{max} 値は食後条件で約 20%低下し，t_{max} の中央値は空腹条件で 2 時間であったが，食後条件で 3 時間に遅延した（2.7.1.3.3 食事の影響）。

ロキサデュスタットの薬物動態に対する食事の影響は，3 種類の経口製剤を用いた 3 試験で検討した。食後投与時と空腹時投与時の薬物動態を比較した結果，全 3 試験で同様の結果が得られた。ロキサデュスタットの薬物動態に対する食事の影響は，製剤の種類により左右されないことが示唆される。

食後投与による C_{max} 低下及び t_{max} 遅延は，臨床的に意味のあるものでないと判断される。本剤の有効性・安全性を検討した主たる臨床試験では，食事摂取に関する制限を設けなかった。添付文書（案）においても，食事摂取に関する制限を設けない。

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

ロキサデュスタットの薬物動態及び薬力学は 26 の臨床薬理試験で評価した。これらの試験の詳細は 2.7.2 臨床薬理試験に示す。また，ロキサデュスタットの薬物動態評価の裏付けとして，健康被験者及び透析施行中の日本人腎性貧血患者を対象とした母集団薬物動態解析を実施した。ロキサデュスタットを用いて実施した臨床薬理試験で得られた重要な所見について以下で考察する。

2.5.3.1　薬物動態

2.5.3.1.1　健康被験者及び対象疾患の患者集団における薬物動態

ロキサデュスタットの薬物動態パラメータを，国内血液透析患者対象単回投与試験［CL-0203］と国内第 1 相単回・反復投与試験［CL-0201］の比較したところ，透析を行っていない状態においては，透析期慢性腎臓病（DD-CKD）患者では，ロキサデュスタットの平均 AUC_{inf} が健康被験者より約 50%高いことが示された（表 2.5.3-1）。ロキサデュスタットの $t_{1/2}$ は，健康被験者の 8～9 時間から，DD-CKD 患者の 15～21 時間まで延長した。

健康被験者を対象とした母集団薬物動態解析結果と透析施行中の日本人腎性貧血患者を対象とした母集団薬物動態解析結果を比較すると，日本人 DD-CKD 患者のクリアランスは健康成人に比較して 31%程度低下し，AUC としては約 1.5 倍程度高くなることが示唆された。本結果は前述の日本人臨床薬理試験間での比較結果と類似していた。

表 2.5.3-1 日本人の健康被験者及び血液透析施行中の腎性貧血患者におけるロキサデュスタット単回投与後の主な薬物動態パラメータの要約

用量 (mg/kg)	用量範囲(mg)	対象集団	n	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (mL/h/kg)
1.0	60-80	健康被験者	6	5401 (18.6)	2.03 2.0-3.0	43578 (27.4)	8.38 (28.0)	24.9 (34.3)
	40-60	血液透析施行中の ESRD 患者	6	5562 (23.3)	1.50 1.0-6.0	65589 (37.0)	15.5 (20.3)	16.9 (31.5)
2.0	120	健康被験者	6	12920 (17.5)	2.00 1.0-4.0	99689 (13.3)	9.30 (23.0)	20.4 (13.2)
	80-120	血液透析施行中の ESRD 患者	6	13006 (15.1)	2.50 1.0-4.0	149874 (48.9)	20.9 (50.3)	15.7 (38.4)

数値は平均（%CV）を示す。t_{max} については中央値（最小値～最大値）を示す。

ESRD = 末期腎不全

Source：CL-0201（5.3.3.1-1）表 12.4.7.1，CL-0203（5.3.3.2-1）表 12.4.7

2.5.3.1.2 吸収

ロキサデュスタットは，空腹時ではおおむね投与後 2 時間で C_{max} に到達し，吸収遅延はみられなかった（2.7.1.3.3 食事の影響）。放射性標識したロキサデュスタットを健康被験者に単回投与したところ，投与量の平均 60%が，未変化体として尿中（3%），第 1 相代謝物（酸化体）及び第 2 相代謝物（抱合体）として尿中（40%）及び糞中（17%）から回収されたことから，消化管吸収率は 60%以上であることを示している。未変化体は，投与後 0.5～1 時間に血漿中で薬物関連物質の 92%以上を占めた（2.7.2.3.1.2.2 In vivo 試験）。食事によって C_{max} 低下及び t_{max} 遅延を示したが，ロキサデュスタットのバイオアベイラビリティに影響はみられなかった（2.5.2.5 食事の影響）。

2.5.3.1.3 分布

ロキサデュスタットは，ヒトでの in vitro 血漿蛋白結合率が高く（約 99%），主な結合蛋白はアルブミンである。血漿蛋白結合率は，濃度範囲 2～40 μg/mL で濃度依存性を示さなかった（2.7.2.2.1.1.1 In vitro 血漿蛋白結合率［1517-ME-0033］）。この濃度範囲には，透析患者でのロキサデュスタットの臨床用量での濃度が含まれる。

血漿中非結合型分率の平均値は，健康被験者で 0.6%～0.9%であった。重度腎機能障害患者，血液透析（HD）又は血液濾過透析（HDF）施行中の末期腎不全（ESRD）患者及び中等度の肝機能障害患者では 1.1%であった（2.7.2.3.1.3 分布）。

定常状態での見かけの分布容積は，日本人健康被験者で 14.0 L，日本人 DD-CKD 患者で 14.6 L であった。放射性標識したロキサデュスタットを単回投与したときの放射能の血液／血漿濃度比は 51.4%であり，放射性標識したロキサデュスタット及びその代謝物の血球移行性が低いことが示唆された（2.7.2.3.1.3 分布）。

2.5.3.1.4 消失

母集団薬物動態解析に基づくと，ロキサデュスタットの経口クリアランス（CL/F）は日本人健康被験者で 1.24 L/h，日本人透析患者で 0.923 L/h であった（2.7.2.3.1.4 消失）。血漿中のロキサデュスタット蓄積率に基づく effective half-life の平均値は，腎機能正常被験者で約 10 時間，重度腎機能障害患者で約 15 時間，HD 又は HDF 施行中の ESRD 患者で約 15～16 時間であった。ロキサデュスタット及びその代謝物は，血液透析ではほとんど除去されない。

2.5.3.1.4.1 代謝

ロキサデュスタットをヒトに経口投与したとき，ロキサデュスタットの消失には，代謝，胆汁又は消化管からの排泄，及び腎臓からの排泄などの複数の経路が関与し，代謝が主な消失機序であった。未変化体の腎クリアランスは投与量全体の 3%未満であった。ロキサデュスタットは主にウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素（UGT）1A9 及びチトクローム P450（CYP）2C8 によっ

て代謝される。血漿中の主な成分は未変化体であり，個々の測定時点で血漿中放射能の 82.7%～96.6%であった（2.7.2.2.2.6 マスバランス試験（海外試験）［FGCL-058］）。

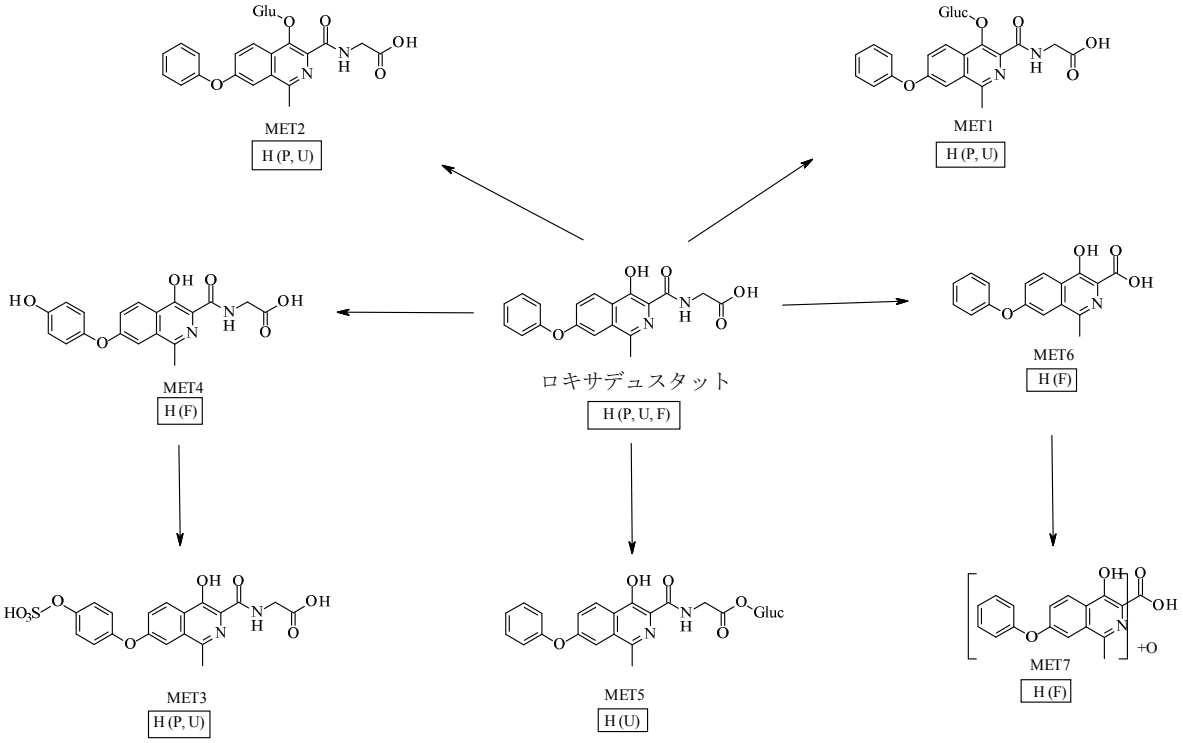
血漿中の代謝物として MET3，MET1，MET2 がわずかに検出された。ヒト血漿中の総薬物関連物質の 10%を超えた代謝物はなく，ヒト特異的な代謝物は検出されなかった。

2.5.3.1.4.2　排泄

健康被験者では経口投与した放射性標識体全体の約 50%が糞中に排泄され，このうち 28%を未変化体が占めており，これは吸収されなかったもの，胆汁中排泄されたもの又は（グルクロン酸抱合体の）脱抱合体と考えられる。糞中の主要代謝物は 4’-水酸化体（MET4）（投与量の 17.2%）であった。その他に，*N*-脱カルボキシメチル体の酸化物（MET7）（投与量の 2.6%）及び *N*-脱カルボキシメチル体（MET6）（投与量の 1.1%）が検出された（2.7.2.2.1.2.5 ヒトにおける定量的代謝物プロファイリング［1517-ME-0026］）。

健康被験者に経口投与した放射性標識体全体の約 46%が尿中に排泄され，MET1（投与量の 28.3%），MET2（投与量の 8.1%），MET3（投与量の 3.3%）及びアシル-1-*O*-β-グルクロン酸抱合体（MET5）（投与量の 0.6%）が認められた。健康被験者では，投与量の約 1.3%が未変化体として尿中から回収された。健康被験者の腎クリアランスは約 0.03 L/h であった。重度腎機能障害者又は HD 又は HDF 施行中の ESRD 患者では，ロキサデュスタット，MET1，MET2 及び MET3 の尿中排泄及び腎クリアランスは低下した。ヒトにおけるロキサデュスタットの主要代謝経路を図 2.5.3- 1 に示す。

図 2.5.3- 1　　ヒトにおける主要代謝経路



H：ヒト
P：血漿，U：尿，F：糞

Gluc：グルクロン酸
Glu：グルコース

2.5.3.1.5　用量依存性，時間依存性，蓄積，変動

ロキサデュスタットの C_{max} 及び AUC は，0.3 mg/kg から 4.0 mg/kg（20～280 mg）までの用量で用量比例的な上昇を示した（2.7.2.3.1.5 用量比例性）。健康被験者にロキサデュスタットを隔日投与したとき，ロキサデュスタット濃度は 3 回目の投与（Day 5）で定常状態に到達し，蓄積性はほとんどみられなかった。ロキサデュスタットの薬物動態は反復投与時で時間依存性がなかった（2.7.2.3.1.6 蓄積性及び時間依存性）。

日本人健康被験者にロキサデュスタットを単回及び反復経口投与したとき，ロキサデュスタットの C_{max} 及び AUC の個体間変動は，それぞれ 13.1%及び 20.3%であった（2.7.2.3.2 個体間及び個体内変動）。健康被験者及び透析施行中の日本人腎性貧血患者を対象とした母集団薬物動態解析では，CL/F の個体間変動は 18.2%及び 41.7%と推定された。

2.5.3.1.6　特別な集団における薬物動態（内因性要因）

ロキサデュスタットの薬物動態に対する内因性要因の影響は，第 1 相試験で評価したほか，母集団薬物動態モデリングにより評価した。内因性要因の影響を 2.7.2.3.3 特殊な集団における試験（内因性要因）に示す。

2.5.3.1.6.1　体重

健康被験者を対象とした母集団薬物動態解析［1517-PK-012］では，体重が統計的に有意な共変量であることが確認された。健康被験者におけるロキサデュスタットの C_{max} 及び AUC_{inf} は，体重 70 kg 超群で 70 kg 以下群と比較して，それぞれ 22%及び 31%低かった。体重の影響は臨床的に重要ではないと評価した。

透析施行中の日本人腎性貧血患者を対象とした母集団薬物動態解析［1517-PK-203］では，体重はロキサデュスタットの薬物動態に影響を及ぼさないことが確認された（2.7.2.2.7.2 透析施行中の日本人腎性貧血患者を対象とした母集団薬物動態解析［1517-PK-203］）。このため，体重に基づく用量調節は必要ないと判断される。

2.5.3.1.6.2　年齢

高齢被験者（65 歳以上）におけるロキサデュスタットの C_{max} 及び AUC_{inf} の平均値は，非高齢被験者（18～45 歳）と比較してそれぞれ約 15%及び 23%高かった。健康被験者及び透析施行中の日本人腎性貧血患者を対象とした母集団薬物動態解析で推定された年齢の影響も同程度であった。年齢の影響は臨床的に重要ではないと考えられる。年齢による用量調節は不要と判断される。

2.5.3.1.6.3　性別

健康女性被験者におけるロキサデュスタットの C_{max} 及び AUC_{inf} は，健康男性被験者と比較してそれぞれ約 20%及び 27%高かった。性別による用量調節は不要と考えられる。

性差の主な原因は体重差にあり，体重補正後の C_{max} 及び AUC_{inf} は，女性で男性と比較してそれぞれ 2%及び 9%高かった。健康被験者及び透析施行中の日本人腎性貧血患者を対象とした母集団薬物動態解析では，性別はロキサデュスタットの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

2.5.3.1.6.4　人種／民族

ロキサデュスタットを単回投与した開発初期の健康被験者対象試験の比較において，健康被験者を対象とした母集団薬物動態解析［1517-PK-012］と同様に，日本人，中国人及び白人における体重換算用量で補正したロキサデュスタットの曝露量の差に臨床的な意義はみられなかった。

2.5.3.1.6.5　肝機能障害

中等度の肝機能障害患者（Child-Pugh クラス B）及び肝機能正常者にロキサデュスタット 100 mg を単回投与した際のロキサデュスタットの C_{max} 及び AUC_{inf} の平均値は，年齢，性別及び体格指数（BMI）をマッチングさせた肝機能正常者と比較してそれぞれ 16%低値及び 23%高値であった。中等度の肝機能障害患者では，血漿中非結合型の平均 C_{max} 及び平均 AUC_{inf} がそれぞれ 16%及び

70%高値であった。重度肝機能障害患者（Child-Pugh クラス C）では，ロキサデュスタットの薬物動態は検討していない。

中等度以上の肝機能障害患者での使用について，注意喚起を行う予定である。

2.5.3.1.6.6　遺伝子多型

健康被験者におけるロキサデュスタットの個体間変動は C_{max} が約 13%，AUC が 20%であったことから，ロキサデュスタットの薬物動態と関連した代謝酵素やトランスポーターの遺伝子変異体がロキサデュスタットの曝露量に臨床的に重要な役割を果たす可能性は低い。健康被験者を対象とした試験で採取したファーマコゲノミクス用検体を用いた探索的なグラフ解析では，organic anion transporting polypeptide（OATP）1B1 T521C のトランスポーター活性の低値又は低下と関連した遺伝型を有する被験者では，非保有者よりロキサデュスタットの平均 AUC_{tau} が約 30%高かった。遺伝子多型によるロキサデュスタットの用量調節は不要である。

2.5.3.1.7　薬物相互作用

薬物相互作用試験について，2.7.2.2.5 薬物相互作用試験（外因性要因）及び 2.7.2.3.4 薬物相互作用試験（外因性要因）に示す。ロキサデュスタットを基質及び相互作用薬とした試験の結果の要約をそれぞれ図 2.5.3- 2 及び図 2.5.3- 3 に示す。

2.5.3.1.7.1　他の薬剤がロキサデュスタットに及ぼす影響

ロキサデュスタットが，炭酸ランタン水和物を除くリン吸着薬との間で相互作用を示す可能性は排除できない。ロキサデュスタットは，in vitro 及び in vivo において，CYP2C8 及び UGT1A9 分子種のほか，breast cancer resistance protein（BCRP），OATP1B1，並びに organic anion transporter（OAT）1 及び OAT3 の基質である。

2.5.3.1.7.1.1　吸収に基づく相互作用

リン吸着薬であるセベラマー炭酸塩（2400 mg 1 日 3 回［TID］）又は酢酸カルシウム（1900 mg TID）をロキサデュスタット（200 mg 単回投与）と同時投与したとき，ロキサデュスタットの AUC はそれぞれ 67%及び 46%低下を示し，C_{max} はそれぞれ 66%及び 52%低下を示した。ロキサデュスタットとリン吸着薬を 1 時間以上の間隔で時間差投与したところ，ロキサデュスタットの AUC への影響が減弱し，C_{max} に対する影響は最小限に留まった。ロキサデュスタットをセベラマー炭酸塩又は酢酸カルシウムの投与 1 時間前に投与したところ，ロキサデュスタットの AUC は，単独投与時と比較してそれぞれ 41%及び 31%低下した。ロキサデュスタットをセベラマー炭酸塩又は酢酸カルシウムの投与 1 時間後に投与したところ，ロキサデュスタットの AUC はそれぞれ 24%及び 17%低下した。リン吸着薬である炭酸ランタン水和物（750 mg TID）をロキサデュスタット（100 mg）

と同時投与したところ，ロキサデュスタットの AUC 及び C_{max} に対する影響はみられなかった。ロキサデュスタットは，リン吸着薬の投与の 1 時間以上前又は 1 時間以上後に投与する必要がある。この制限は炭酸ランタンには該当しない。

リン吸着薬との間で認められた薬物相互作用の結果を，未評価の多価陽イオンを含有する薬剤に外挿すると，経口鉄剤，マグネシウム，アルミニウムを含む制酸剤等もロキサデュスタットの吸収に影響する可能性が考えられる。ただし，影響の大きさは明らかではない。

経口吸着炭であるクレメジン®（2 g TID）をロキサデュスタット（100 mg）と同時投与，若しくは 1 又は 2 時間間隔で時間差投与したところ，ロキサデュスタットの AUC 及び C_{max} に対する影響はみられなかった。

ロキサデュスタット（100 mg 単回投与）をオメプラゾール（40 mg 1 日 1 回）と併用投与したところ，ロキサデュスタットの AUC 及び C_{max} に対する影響はみられなかった。

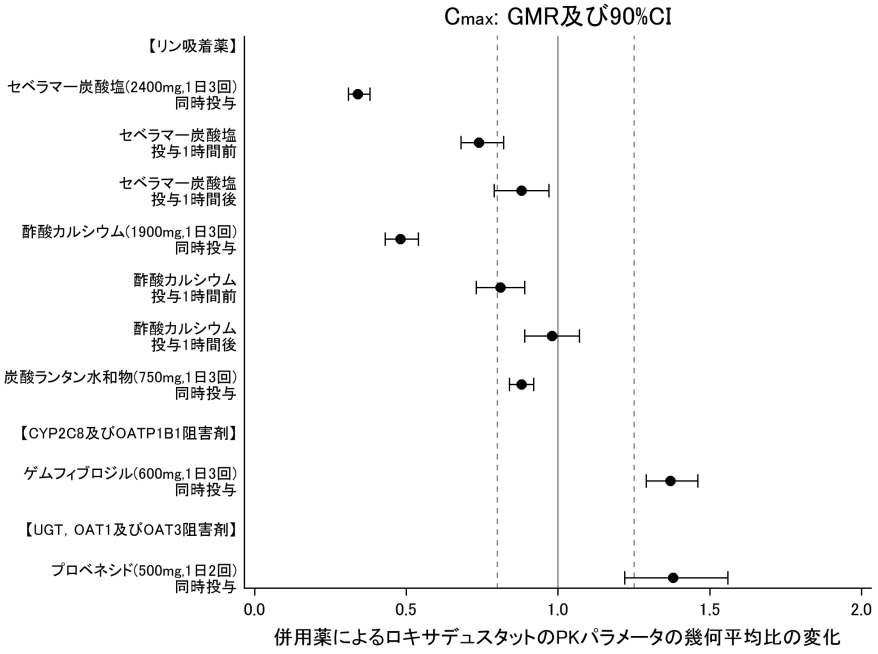
2.5.3.1.7.1.2　代謝及びトランスポーターに基づく相互作用

ロキサデュスタット（100 mg 単回投与）を，CYP2C8 及び OATP1B1 阻害作用を有するゲムフィブロジル（600 mg 1 日 2 回）と併用投与したところ，ロキサデュスタットの AUC_{inf} 及び C_{max} がそれぞれ 2.3 倍及び 1.4 倍上昇した。ゲムフィブロジルは日本で現在承認されていない。

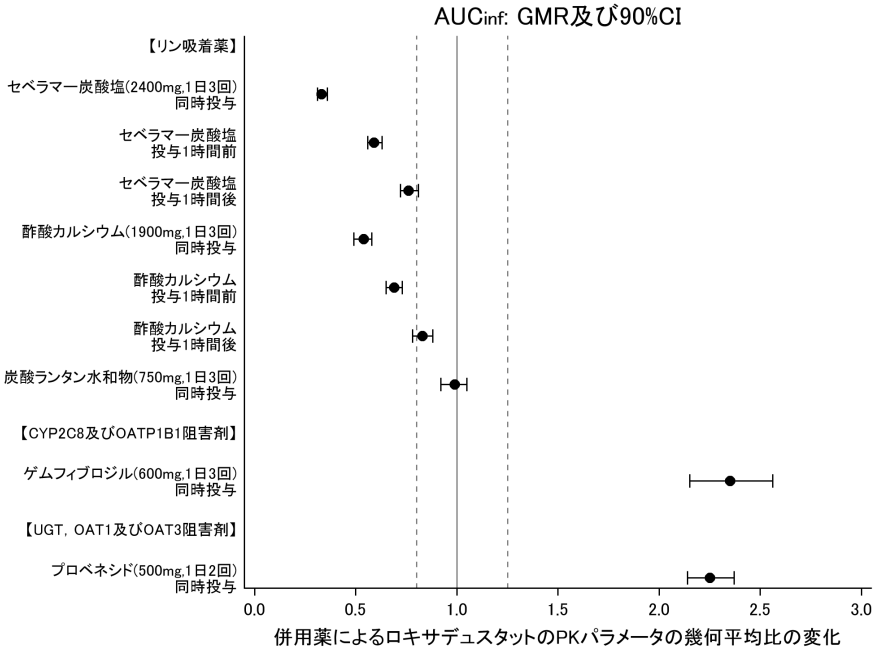
ロキサデュスタット（100 mg 単回投与）を，UGT 及び OAT 阻害作用を有するプロベネシド（500 mg 1 日 2 回）と併用投与したところ，ロキサデュスタットの AUC 及び C_{max} がそれぞれ 2.3 倍及び 1.4 倍上昇した。重度の腎障害のある患者ではプロベネシドの使用が禁忌であるため，透析患者を対象とした第 2 相及び第 3 相試験では，ロキサデュスタットとプロベネシドを同時投与された被験者はいなかった。ロキサデュスタットとプロベネシドが同時投与されると，プロベネシド投与例にロキサデュスタット投与が開始された場合，ロキサデュスタット投与例にプロベネシドが処方された場合のいずれにおいても，ロキサデュスタットの血漿中曝露量が上昇し，その結果として，過剰赤血球造血のリスクが生じる可能性がある。このリスクは，ヘモグロビン（Hb）値を定期的にモニタリングし，その後，用量調整ルールに従って用量を調整することにより低減することができる。

図 2.5.3- 2　　健康被験者におけるロキサデュスタットの薬物動態に対する併用薬の影響のフォレストプロット

a)　C_{max}



b)　AUC_{inf}



C_{max} = 最高血漿中濃度，AUC_{inf} = 無限時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積，GMR = 幾何平均比，CI = 信頼区間，上パネル及び下パネルはそれぞれ C_{max} 及び AUC_{inf} の結果を示す。黒丸は各サブグループ間比較での GMR を示し，エラーバーは GMR の 90% CI を示す。

2.5.3.1.7.2　ロキサデュスタットが他の薬剤に及ぼす影響

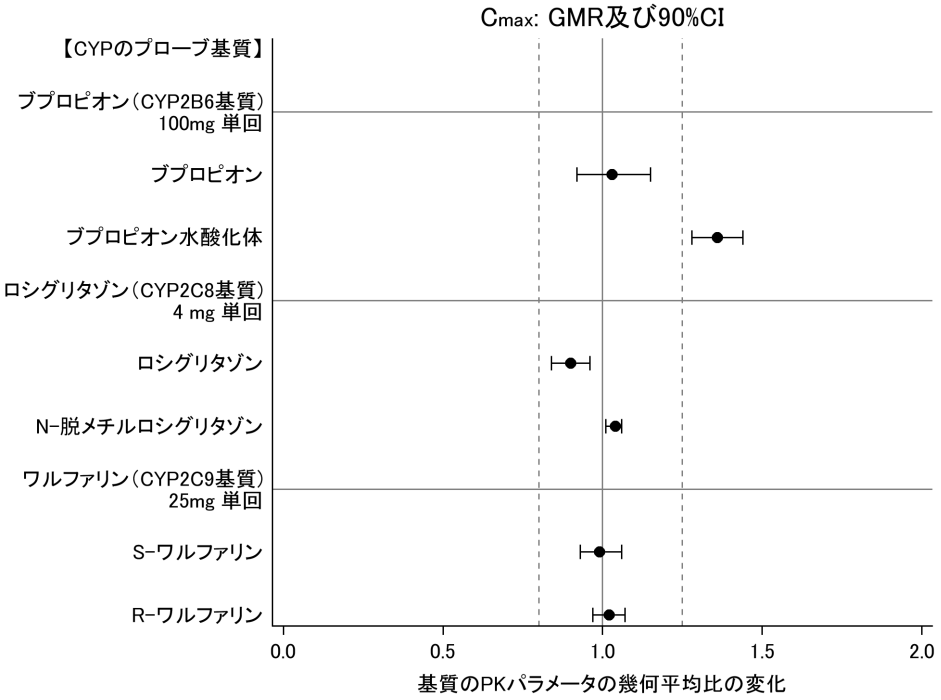
ロキサデュスタットは，in vitro において，CYP2C8，BCRP，OATP1B1，OATP1B3 及び OAT3 を阻害する。ロキサデュスタットは，in vitro において，臨床的に意味のある濃度でその他の CYP 代謝酵素及びトランスポーターを阻害しなかった。ロキサデュスタットは in vitro で CYP 分子種を誘導しなかった。

ロキサデュスタット（200 mg 隔日投与）をシンバスタチン（40 mg 単回投与）と併用投与したところ，シンバスタチンの AUC 及び C_{max} がそれぞれ 1.8 倍及び 1.9 倍上昇し，シンバスタチンアシド体（シンバスタチンの活性代謝物）の AUC 及び C_{max} がそれぞれ 1.9 倍及び 2.8 倍上昇した。ロキサデュスタットとシンバスタチンを時間差投与したとき，相互作用は減弱しなかった。最も大きな影響が認められたのは，シンバスタチンをロキサデュスタット投与の 4 時間後に投与したときであり，シンバスタチンの AUC 及び C_{max} がそれぞれ 1.7 倍及び 3.1 倍上昇し，シンバスタチンアシド体の AUC 及び C_{max} がそれぞれ 3.4 倍及び 6.0 倍上昇した。ロキサデュスタット（200 mg 隔日投与）をロスバスタチン（10 mg 単回投与）と同時投与したとき，ロスバスタチンの AUC 及び C_{max} はそれぞれ 2.9 倍及び 4.5 倍上昇した。ロキサデュスタット（200 mg 隔日投与）をアトルバスタチン（40 mg 単回投与）と同時投与したとき，アトルバスタチンの AUC 及び C_{max} はそれぞれ 2.0 倍及び 1.3 倍上昇した。ロキサデュスタットと HMG-CoA 還元酵素阻害剤を併用投与する場合は，筋障害等，HMG-CoA 還元酵素阻害剤に由来する副作用の発現に注意するとともに，患者の状態を慎重に観察することが推奨される。

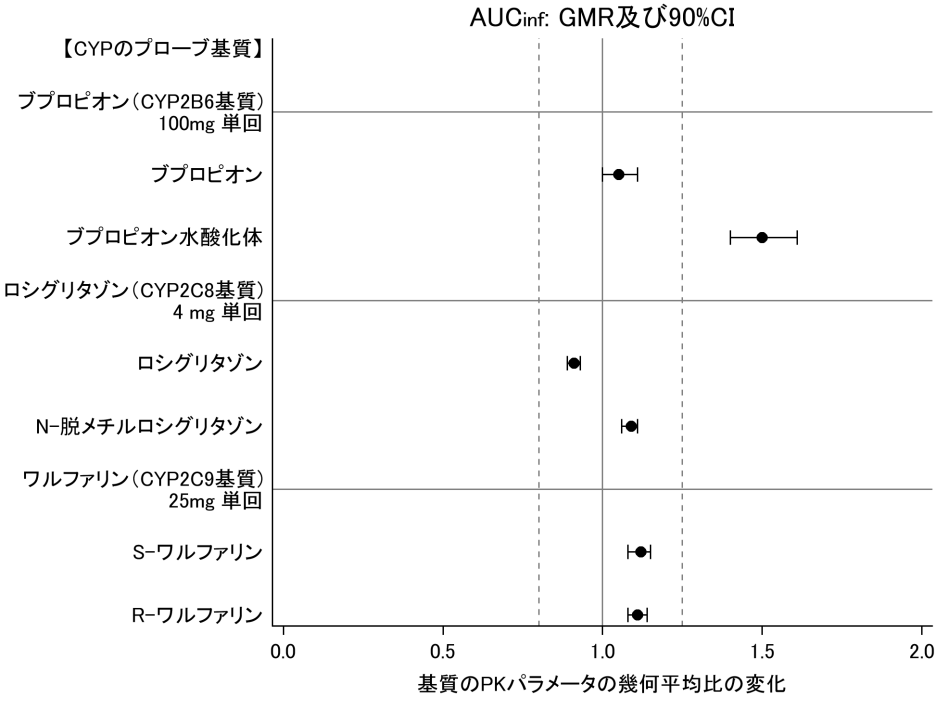
ロキサデュスタット（150 又は 200 mg 隔日投与）の併用投与は，CYP2B6，CYP2C8 及び CYP2C9 のプローブ基質（それぞれブプロピオン，ロシグリタゾン及び S-ワルファリン）の AUC 及び C_{max} に影響を及ぼさなかった。

図 2.5.3- 3　　健康被験者における併用薬の薬物動態に対するロキサデュスタットの影響のフォレストプロット

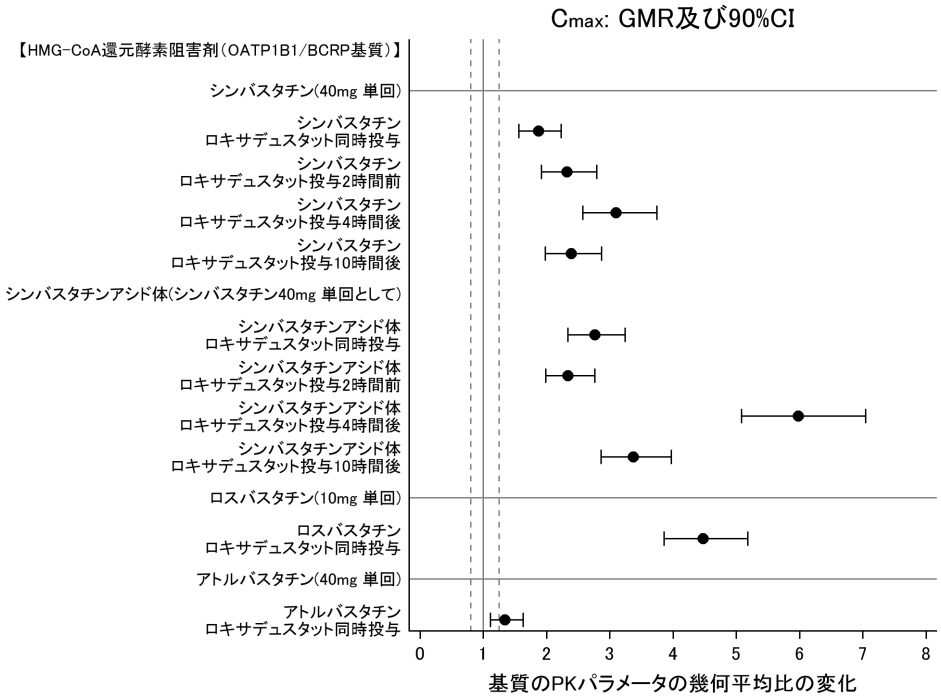
a)　C_{max}　（CYP のプローブ基質）



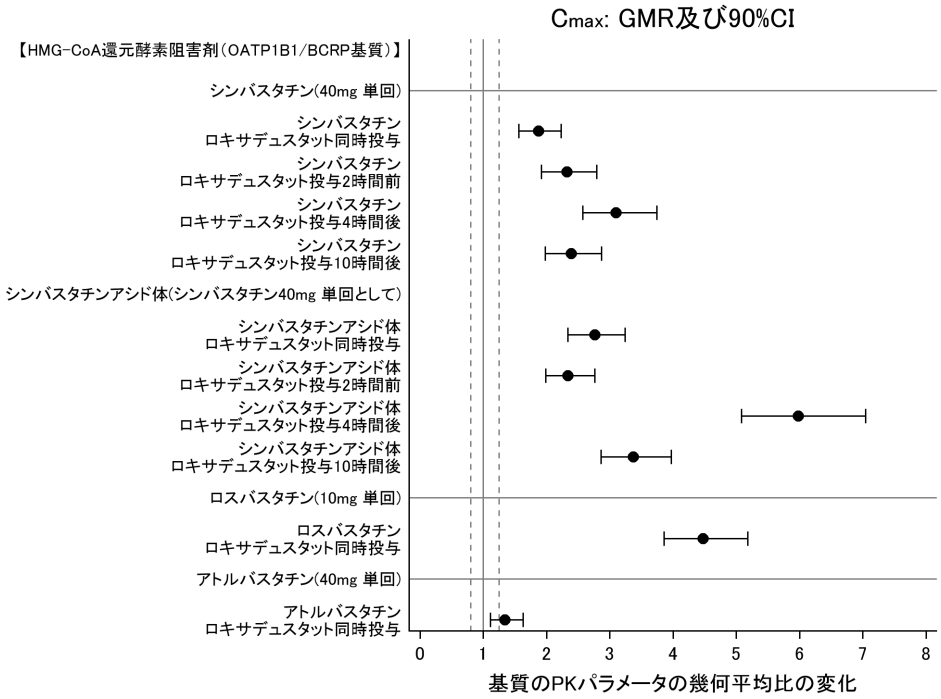
b)　AUC_{inf}　（CYP のプローブ基質）



c) C_{max} （HMG-CoA 還元酵素阻害剤［OATP1B1/BCRP 基質］）



d) AUC_{inf} （HMG-CoA 還元酵素阻害剤［OATP1B1/BCRP 基質］）



C_{max} = 最高血漿中濃度，AUC_{inf} = 無限時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積，GMR = 幾何平均比，CI = 信頼区間，ロキサデュスタットは 200 mg　隔日投与（ロシグリタゾン投与時のみ 150 mg 隔日投与），上パネル及び下パネルはそれぞれ C_{max} 及び AUC_{inf} の結果を示す。黒丸は各サブグループ間比較での GMR を示し，エラーバーは GMR の 90% CI を示す。

2.5.3.2 薬力学

2.5.3.2.1 QT 間隔及びバイタルサインに対する影響

クロスオーバーデザインの QT/QTc 評価試験では，健康被験者 45 名を 4 つの期間でそれぞれプラセボ，モキシフロキサシン 400 mg（陽性対照），ロキサデュスタット 2.75 mg/kg（120～280 mg）及びロキサデュスタット 5 mg/kg（230～510 mg）を投与順序が異なる 4 群に無作為に割り付け，投与間に 7 日間の休薬期間を設けた。24 時間のベースライン値を用いて個人ごとの補正係数を用いて心拍数で補正した QT 間隔（QTcI）を得た。ベースライン及びプラセボで補正後，両用量のロキサデュスタットで臨床的に重要でないわずかな ΔΔQTcI 短縮が認められ，投与後かなりの時間が経過した時点で最大であった（2.75 mg/kg：12 時間時点で−6 ms, 5 mg/kg：8 時間時点で−7 ms）。ロキサデュスタットは QTcI 間隔延長を示さず，全ての時点で 10 ms を下回っていた。

ロキサデュスタットを健康被験者に投与した場合，2 mg/kg を上回る用量では心拍数に用量依存性の増加が認められる。この QT 評価試験では，プラセボで補正した心拍数が，2.75 mg/kg 及び 5 mg/kg の投与後 6～12 時間に最大 9～10 bpm 及び 15～18 bpm 増加した。第 3 相試験の併合解析では心拍数増加に関連する有害事象はみられなかった（2.7.4.2.1.5.1 心拍数増加に関連する有害事象）。ヒトでは，血圧に対するロキサデュスタットの影響は認められていない。

2.5.3.2.2 探索的な薬力学的評価項目

ロキサデュスタットを単回投与及び反復間歇投与したとき，エリスロポエチンの血漿中濃度が一過性に上昇し，投与後約 8～12 時間にピークに達した後，投与後約 48 時間にベースライン値に戻った。

国内一般臨床試験（PD）［CL-0302］，国内 ESA 未治療患者対象試験（HD）［CL-0308］，国内長期投与試験（HD）［CL-0312］では全体として，ロキサデュスタットは臨床用量範囲内の用量で，投与開始から week 4 にかけて，ヘプシジン濃度をベースラインと比較して可逆的に低下させた。国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］では，ロキサデュスタット群，ダルベポエチンアルファ群ともにヘプシジン濃度に変動はみられなかった。

2.5.3.2.3 曝露量－反応関係

国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］のデータを用いて，赤血球造血刺激因子製剤（ESA）（遺伝子組換えヒトエリスロポエチン［rHuEPO］，ダルベポエチンアルファ，エポエチン β ペゴル）治療歴のある日本人透析患者集団における母集団動態－薬力学（K-PD）モデルを構築し，ロキサデュスタット投与後の Hb 値の用量反応性及び推移を検討した。このモデルは，ロキサデュスタットの初回用量案の設定の妥当性を裏付けるため，また，ロキサデュスタットの投与アルゴリズム及び第 3 相試験のデザインを改良するために使用した。第 3 相試験の開始前に実施したシミュレー

ション［1517-PK-006］と，国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］及び国内 ESA 未治療患者対象試験（HD）［CL-0308］の 50 mg 群で得られた実際の結果の間には，高い一致が認められた。これらの結果から，国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］に基づき構築した透析期患者の母集団 K-PD モデルの妥当性が，国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］以外の試験で確認された。

2.5.4　有効性の概括評価

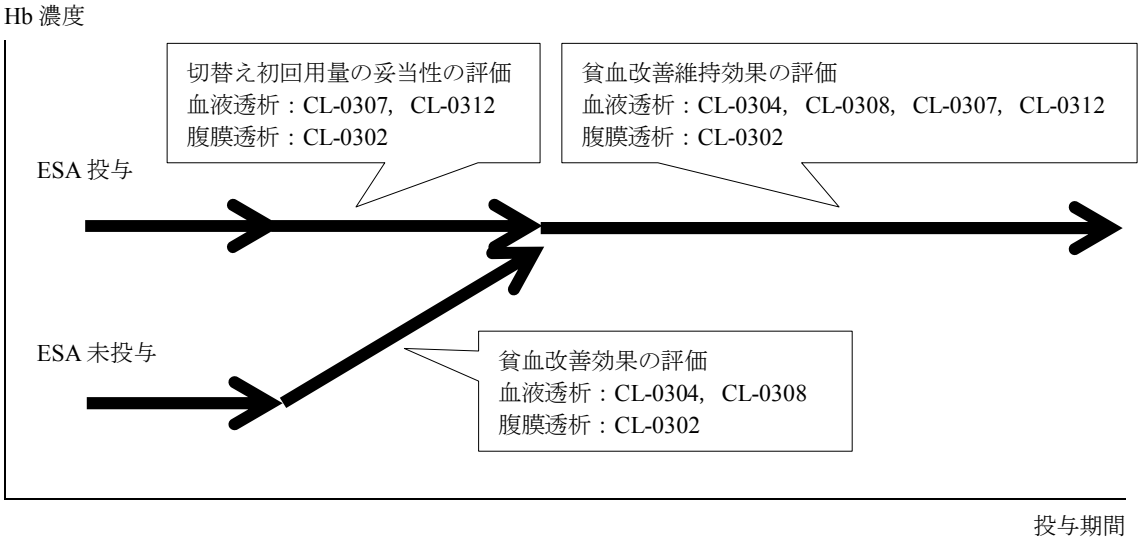
2.5.4.1　試験の概要

透析施行中の腎性貧血患者でのロキサデュスタット（ASP1517）の有効性は，国内で血液透析患者を対象に実施した 4 つの臨床試験と，国内で腹膜透析患者を対象に実施した 1 つの臨床試験の合計 5 試験で評価した。

国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］では，赤血球造血刺激因子製剤（ESA）を休薬した血液透析施行中の腎性貧血患者を対象にロキサデュスタットの用量反応性を検討した。また，有効性及び安全性を参照薬のダルベポエチンアルファと比較検討した。国内 ESA 未治療患者対象試験（HD）［CL-0308］では，透析導入後，ESA の投与を受けたことがない血液透析施行中の腎性貧血患者を対象にロキサデュスタットの有効性及び安全性を検討した。国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］では，遺伝子組換えヒトエリスロポエチン（rHuEPO）又はダルベポエチンアルファを投与中の血液透析施行中の腎性貧血患者を対象に，ロキサデュスタットへ切替えた際の有効性のダルベポエチンアルファに対する非劣性を検証するとともに，安全性を比較検討した。国内長期投与試験（HD）［CL-0312］では，ESA を投与中の腎性貧血患者を対象にロキサデュスタットへ切替えた際の有効性及び安全性を検討した。また，長期投与時の安全性を検討した。国内一般臨床試験（PD）［CL-0302］では，腹膜透析施行中の腎性貧血患者を対象にロキサデュスタットの有効性及び安全性を検討した。

なお，ロキサデュスタットの臨床的有効性は，貧血改善効果，ESA からの切替え初回用量の妥当性，貧血改善維持効果の 3 つの観点から評価した。血液透析患者では，貧血改善効果は CL-0304 及び CL-0308 試験，ESA からの切替え初回用量の妥当性は CL-0307 及び CL-0312 試験，貧血改善維持効果は CL-0304，CL-0308，CL-0307 及び CL-0312 試験で評価した。腹膜透析患者では，いずれも CL-0302 試験で評価した（図 2.5.4- 1）。

図 2.5.4- 1　　ロキサデュスタットの臨床的有効性を評価した試験の概念図



ESA：赤血球造血刺激因子製剤，Hb：ヘモグロビン

2.5.4.1.1　対象患者

国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］，国内 ESA 未治療患者対象試験（HD）［CL-0308］，国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］及び国内長期投与試験（HD）［CL-0312］では，血液透析施行中の腎性貧血患者を対象とした。これらのうち，CL-0304 及び CL-0308 試験では，貧血改善効果を評価するために，それぞれ ESA を休薬した患者及び ESA 未投与の患者を対象とした。なお，CL-0304 試験で ESA を休薬した患者を対象としたのは，本来の投与対象である ESA 未投与患者を模倣するためであり，前治療として投与中の ESA を休薬後，ヘモグロビン（Hb）値が 9.5 g/dL 未満となった患者を選択した。CL-0307 及び CL-0312 試験では，ESA からの切替え初回用量の妥当性を評価するために，ESA 投与中の患者を対象とした。また，国内一般臨床試験（PD）［CL-0302］では，腹膜透析施行中の腎性貧血患者を対象とした。本試験では，ESA 非投与の患者（ESA を休薬した患者を含む）及び ESA 投与中の患者の両方を対象とし，それぞれ貧血改善効果及び ESA からの切替え初回用量の妥当性を評価した。

2.5.4.1.2　試験デザイン

国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］は，ランダム化，並行群間，二重盲検（ロキサデュスタット：初回用量として 50，70 又は 100 mg を週 3 回経口投与）非対照，非盲検ダルベポエチンアルファ参照試験として実施した。4 つの投与群のいずれかに均等に割り付け，貧血改善効果の用量反応性を検討した。

国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］は，ランダム化，二重盲検，ダルベポエチンアルファ対照試験として実施した。ロキサデュスタット群又はダルベポエチンアルファ群に均等に割り付け，貧血改善維持効果のダルベポエチンアルファに対する非劣性を検証した。

国内 ESA 未治療患者対象試験（HD）［CL-0308］，国内長期投与試験（HD）［CL-0312］及び国内一般臨床試験（PD）［CL-0302］は，非盲検，非対照試験として実施した。なお，CL-0308 試験及び CL-0302 試験の ESA 非投与患者では，ロキサデュスタット 50 又は 70 mg 群に均等にランダム化し，貧血改善効果を評価した。

2.5.4.1.3 用法・用量及び投与期間

2.5.4.1.3.1 初回用量

ロキサデュスタット

国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］では，初回用量として 50，70 又は 100 mg を週 3 回経口投与した。投与開始時より投与 6 週来院時透析開始時までを投与量固定期とし，原則として割り付けられた初回用量を維持した。

国内 ESA 未治療患者対象試験（HD）［CL-0308］及び国内一般臨床試験（PD）［CL-0302］の ESA 非投与患者では，初回用量として 50 又は 70 mg を週 3 回経口投与した。

ダルベポエチンアルファ

国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］では，初回用量として 20 μg を週 1 回静脈内投与した。投与開始時より投与 6 週来院時透析開始時までを投与量固定期とし，原則として初回用量を維持した。

2.5.4.1.3.2 ESA からの切替え初回用量

ロキサデュスタット

国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］，国内長期投与試験（HD）［CL-0312］及び国内一般臨床試験（PD）［CL-0302］の rHuEPO 又はダルベポエチンアルファ投与患者では，登録前 4 週間の週当たりの平均投与量に応じて，また，CL-0312 及び CL-0302 試験のエポエチンベータペゴル投与患者では，登録前 8 週間の 4 週当たりの平均投与量に応じて，切替え初回用量として 70 又は 100 mg を週 3 回経口投与した。

ダルベポエチンアルファ

国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］では，rHuEPO 又はダルベポエチンアルファの登録前 4 週間の週当たりの平均投与量に応じて，切替え初回用量として 10～60 μg を週 1 回静脈内投与した。

2.5.4.1.3.3　維持用量

ロキサデュスタット

国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］では，維持用量として 0～200 mg を週 3 回経口投与した。投与 6 週来院時透析開始後より投与 24 週来院時透析後検査終了時までを投与量可変期とし，最大透析間隔後の透析前 Hb 値が目標範囲（10.0～12.0 g/dL）に維持されるように，投与量を調整した。

国内 ESA 未治療患者対象試験（HD）［CL-0308］，国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］，国内長期投与試験（HD）［CL-0312］及び国内一般臨床試験（PD）［CL-0302］では，維持用量として 20～300 mg を週 3 回経口投与した。Hb 値が目標範囲（10.0～12.0 g/dL）に維持されるように，原則，投与 4 週時以降の偶数週に投与量を調整した。なお，CL-0308，CL-0307 及び CL-0312 試験では，Hb 値は最大透析間隔後の透析前の測定値とした。

ダルベポエチンアルファ

国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］では，維持用量として 10～60 μg を週 1 回静脈内投与した。投与 6 週来院時透析開始後より投与 24 週来院時透析後検査終了時までを投与量可変期とし，最大透析間隔後の透析前 Hb 値が目標範囲（10.0～12.0 g/dL）に維持されるように，投与量を調整した。

国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］では，維持用量として 10～180 μg を週 1 回静脈内投与した。最大透析間隔後の透析前 Hb 値が目標範囲（10.0～12.0 g/dL）に維持されるように，原則，偶数週に投与量を調整した。

2.5.4.1.3.4　用法及び投与期間

ロキサデュスタット

国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］では，最大透析間隔後の透析日翌日の朝食前より服用を開始し，原則として 2～3 日間隔で透析日翌日の朝食前に週 3 回，最長 24 週間服用した。

国内 ESA 未治療患者対象試験（HD）［CL-0308］，国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］及び国内長期投与試験（HD）［CL-0312］では，最大透析間隔後の透析日当日又は翌日より服用を開始し，投与期間を通じて 2～3 日間隔で週 3 回服用した。透析日に服用する際は，透析終了後とした。CL-0308 及び CL-0307 試験では最長 24 週間，CL-0312 試験では最長 52 週間服用した。

国内一般臨床試験（PD）［CL-0302］では，投与期間を通じて 2～3 日間隔で週 3 回，最長 24 週間服用した。

第 3 相試験（CL-0308，CL-0307，CL-0312，CL-0302）では，リン吸着薬を併用している場合，リン吸着薬の服用前後 1 時間以内はロキサデュスタットを服用しないよう指導した。

ダルベポエチンアルファ

国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］では，最大透析間隔後の透析日より静脈内投与し，原則として週 1 回，最長 24 週間静脈内投与した。

国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］では，週 1 回，最長 24 週間，最大透析間隔後の透析日の透析終了時に静脈内投与した。

2.5.4.1.4 有効性評価項目

ロキサデュスタットの臨床的有効性は，貧血改善効果，ESA からの切替え初回用量の妥当性，貧血改善維持効果の 3 つの観点から評価した。

各試験の有効性評価項目は，評価する臨床的有効性に応じて，必要と考えられる項目を設定した。国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］では，貧血改善効果の用量反応性を検討するために，投与開始時より投与量固定期最終評価時（投与 6 週，中止時又は投与量調整時）までの Hb 値上昇速度（g/dL/週）を主要評価項目とした。国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］では，貧血改善維持効果のダルベポエチンアルファに対する非劣性を検証するために，評価期間中におけるベースラインからの平均 Hb 値変化量（評価期間：投与 18 週から投与 24 週）を主要評価項目とした。非盲検, 非対照試験である国内 ESA 未治療患者対象試験（HD）［CL-0308］, 国内長期投与試験（HD）［CL-0312］及び国内一般臨床試験（PD）［CL-0302］では，主要／副次評価項目の区別はしなかった。主な有効性評価項目として，CL-0308 試験ではベースラインから投与終了時までの累積奏効率（Hb 値が 10.0 g/dL 以上，かつベースラインより Hb 値が 1.0 g/dL 以上上昇した患者を奏効例とする），CL-0312 及び CL-0302 試験では目標 Hb 値維持率（投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下であった患者の割合）を設定した。

2.5.4.1.5 解析対象集団

ロキサデュスタットの臨床試験では，治験薬を 1 回以上投与し，治験薬投与開始後，有効性に関する評価項目が 1 項目でも測定されている患者の集団を最大の解析対象集団（FAS）とした。また，国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］及び国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］では，治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）を設定した。

2.5.4.1.6 解析方法

国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］では，FAS を主たる解析対象集団として，主要評価項目の解析を行った。また，主要評価項目の副次的な解析として PPS でも同様な解析を行った。主要評価項目に対する統計的な解析は，各ロキサデュスタット群（50，70，100 mg 群）に対して行い，ダルベポエチンアルファ群は要約統計量の表示にとどめた。副次評価項目及びその他の評価項目は FAS で解析を行った。

国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］では，PPS を主たる解析対象集団として，主要評価項目の解析を行った。また，主要評価項目の副次的な解析として FAS でも同様な解析を行った。副次評価項目は FAS で解析を行った。

国内 ESA 未治療患者対象試験（HD）［CL-0308］，国内長期投与試験（HD）［CL-0312］及び国内一般臨床試験（PD）［CL-0302］では，FAS を対象に有効性の解析を行った。

CL-0304 及び CL-0307 試験での主要評価項目の主要な解析方法を以下に示す。

国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］

主要評価項目である，投与開始時より投与量固定期最終評価時（投与 6 週，中止時又は投与量調整時）までの Hb 値上昇速度（g/dL/週）について要約統計量を算出し，投与群（各ロキサデュスタット群［50，70，100 mg 群］）を因子，投与開始時の Hb 値及び ESA 休薬前の ESA 投与量を共変量とした回帰モデルのもとで，以下の 3 種類の用量反応性を評価するための対比検定を行った。有意水準は両側 0.05 とし，標本再抽出法により検定の多重性を調整した。

- 線形：C1 = （−1，0，1）
- 100 mg で立ち上がり：C2 = （−1，−1，2）
- 70 mg で頭打ち：C3 = （−2，1，1）

国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］

主要な解析は，PPS に対して行った。

1. ロキサデュスタットの有効性の検証

ロキサデュスタット群において，評価期間中（投与 18 週から投与 24 週）における平均 Hb 値の 95%信頼区間［CI］が 10.0～12.0 g/dL に含まれることを検証した。

2. ダルベポエチンアルファ群に対する非劣性の検証

ロキサデュスタット群のダルベポエチンアルファ群に対する非劣性の検証を行った。主要評価項目である，評価期間中におけるベースラインからの平均 Hb 値変化量について，投与群（ロキサデュスタット群又はダルベポエチンアルファ群），来院時期，ベースライン Hb 値，登録直前の ESA 投与量，網膜血管疾患の既往又は合併，糖尿病，投与群と来院時期の交互作用を説明変数とし，患者内で無構造共分散構造を仮定した反復測定混合効果モデルのもとで，ロキサデュスタット群とダルベポエチンアルファ群の差の 95%CI（ロキサデュスタット群−ダルベポエチンアルファ群）を算出した。この差の 95%CI の下限が−0.75 g/dL を上回った場合，非劣性が検証されたとした。

2.5.4.2　試験対象患者

2.5.4.2.1　患者の内訳及び解析対象集団

血液透析患者

国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］では，130 例がランダム化された。このうち，129 例（99.2%）に治験薬が投与され，80 例（61.5%）が試験を完了した。また，30 例（23.1%）が投与量固定期に，19 例（14.6%）が投与量可変期に試験を中止した。投与量固定期に中止した患者の多く（27 例）は投与 1 週以内の中止であった。これは，前治療薬の ESA を休薬する試験デザインの影響から，治験薬投与開始後も Hb 値が低下したためであった。

投与量固定期に中止した患者の割合は，ロキサデュスタット群 27.6%（27/98 例）及びダルベポエチンアルファ群 9.4%（3/32 例）であり，ダルベポエチンアルファ群と比べてロキサデュスタット群で高かった。投与量可変期に中止した患者の割合は，ロキサデュスタット群 14.3%（14/98 例）及びダルベポエチンアルファ群 15.6%（5/32 例）であり，両群で同程度であった。

中止理由は，中止基準の「患者の Hb 値が 8.0 g/dL を下回ったため」が 31 例（23.8%）で最も多く，このうち 27 例（ロキサデュスタット 50 mg 群 11 例，70 mg 群 7 例，100 mg 群 6 例及びダルベポエチンアルファ群 3 例，以下同順）は投与量固定期に本中止基準に該当した。ESA 休薬に伴う Hb 値の低下が本薬投与開始後も継続したのは，体内での造血プロセスによるものであり，低酸素誘発因子－プロリン水酸化酵素［HIF-PH］阻害剤の投与開始後，Hb 値の改善がみられるまでに 3～4 週間程度かかることと関連していると考えられた。有効性解析対象集団の患者数は，FAS が 127 例（32，32，31 及び 32 例），PPS が 86 例（19，24，21 及び 22 例）であった。

国内 ESA 未治療患者対象試験（HD）［CL-0308］では，75 例がランダム化された。75 例全例に治験薬が投与され，65 例（86.7%）が試験を完了した。試験を中止した 10 例（13.3%）の内訳は，50 mg 群 4 例，70 mg 群 6 例であった。中止理由は有害事象が 3 例（4.0%）で最も多かった。治験薬が投与された 75 例のうち，有効性に関する評価項目が 1 項目も測定されなかった 1 例を除く 74 例（50 mg 群 37 例，70 mg 群 37 例）が FAS に含まれた。

国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］では，303 例がランダム化された。303 例全例に治験薬が投与され，250 例（82.5%）が試験を完了，53 例（17.5%）が試験を中止した。

中止した患者の割合は，ロキサデュスタット群 21.2%（32/151 例）及びダルベポエチンアルファ群 13.8%（21/152 例）であり，ダルベポエチンアルファ群と比べてロキサデュスタット群で高かった。中止理由は両群ともに有害事象が最も多く，ロキサデュスタット群 7.9%（12/151 例），ダルベポエチンアルファ群 5.3%（8/152 例）であった。有効性解析対象集団の患者数は，FAS が 301 例（ロキサデュスタット群 150 例及びダルベポエチンアルファ群 151 例，以下同順），PPS が 245 例（114 例及び 131 例）であった。

国内長期投与試験（HD）［CL-0312］では，164 例が登録された。このうち，163 例（99.4%）に治験薬が投与され，126 例（76.8%）が試験を完了，38 例（23.2%）が試験を中止した。中止理由は有害事象が 15 例（9.1%）で最も多かった。FAS には治験薬が投与された 163 例全例が含まれた。

血液透析患者を対象とした第 3 相試験については，各試験の FAS を併合した集団でロキサデュスタットの臨床的有効性を評価した。貧血改善効果は ESA 未投与の患者を対象とした CL-0308 試験のみ，ESA からの切替え初回用量の妥当性は ESA 投与中の患者を対象とした CL-0307 及び CL-0312 試験を併合した集団［CL-0307 + CL-0312，以降「切替え併合」と記載］，貧血改善維持効果は CL-0308，CL-0307 及び CL-0312 試験を併合した集団［CL-0308 + CL-0307 + CL-0312，以降「改善維持併合」と記載］でそれぞれ評価した（表 2.5.4- 1）。

なお，国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］は，リン吸着薬を併用注意薬としていなかったこと，投与量増減ルールが第 3 相試験とは異なることから，併合に含めなかった。CL-0304 試験では，実臨床での治療に則さない，前治療薬の ESA を休薬する試験デザインの影響から，中止基準の「患者の Hb 値が 8.0 g/dL を下回った場合」に該当して試験を中止した患者が多くみられたことも考慮した。

表 2.5.4- 1　Integrated Full Analysis Set for Hemodialysis (All Randomized/Registered Patients)

Analysis Set	CL-0308 (N=75)	CL-0307 (N=151)	CL-0312 (N=164)	CL-0307 + CL-0312 (N=315)	CL-0308 + CL-0307 + CL-0312 (N=390)
Full Analysis Set†	74 (98.7%)	150 (99.3%)	163 (99.4%)	313 (99.4%)	387 (99.2%)

ASP1517 treatment arm only
† All patients who received at least one dose of study drug and who had data of at least one efficacy variable measured after the start of the study treatment.
Source: CTD analysis (5.3.5.3-1) Table 2.7.3.3.1.1.1

腹膜透析患者

国内一般臨床試験（PD）［CL-0302］では，56 例がランダム化／登録された。56 例全例に治験薬が投与され，49 例（87.5%）が試験を完了した。試験を中止した 7 例（12.5%）は全て ESA 投与患者であった。中止理由は有害事象が 4 例（7.1%）で最も多かった。FAS には治験薬が投与された 56 例全例（ESA 非投与患者 50 mg 群 6 例，ESA 非投与患者 70 mg 群 7 例及び ESA 投与患者 43 例）が含まれた。

2.5.4.2.2　人口統計学的特性及びベースラインの状況

2.5.4.2.2.1　人口統計学的特性

血液透析患者

国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］では，FAS に含まれた 127 例の患者のうち，93 例（73.2%）が男性，34 例（26.8%）が女性であった。平均年齢は 61.6 歳，透析終了後体重の平均値は 58.13 kg であった。慢性腎臓病に伴う腎性貧血の罹患期間の平均値はロキサデュスタットの各投与群及びダルベポエチンアルファ群（以下同順）で 78.61～98.75 カ月及び 124.70 カ月，また，血液透析導入からの期間の平均値は 76.41～88.16 カ月及び 133.41 カ月であり，ダルベポエチンアルファ群と

比べてロキサデュスタットの各投与群で短かった。その他の人口統計学的特性に投与群間で大きな違いはみられなかった。PPS での結果も FAS と類似していた。

国内 ESA 未治療患者対象試験（HD）［CL-0308］では，FAS に含まれた 74 例の患者のうち，55 例（74.3%）が男性，19 例（25.7%）が女性であった。平均年齢は 66.2 歳，透析終了後体重の平均値は 61.33 kg であった。慢性腎臓病に伴う腎性貧血の罹患期間の平均値は 26.01 カ月，血液透析導入からの期間の平均値は 19.5 日であった。人口統計学的特性に投与群間で大きな違いはみられなかった。ESA 未投与の患者を対象としたことから，透析導入直後の患者が多く，慢性腎臓病に伴う腎性貧血の罹患期間及び血液透析導入からの期間は CL-0304 試験と比べて短かった。

国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］では，FAS に含まれた 301 例の患者のうち，208 例（69.1%）が男性，93 例（30.9%）が女性であった。平均年齢は 64.7 歳，透析終了後体重の平均値は 58.30 kg であった。慢性腎臓病に伴う腎性貧血の罹患期間の平均値は 93.15 カ月，血液透析導入からの期間の平均値は 96.23 カ月であった。人口統計学的特性に投与群間で大きな違いはみられなかった。PPS での結果も FAS と類似していた。

国内長期投与試験（HD）［CL-0312］では，FAS に含まれた 163 例の患者のうち，98 例（60.1%）が男性，65 例（39.9%）が女性であった。平均年齢は 62.8 歳，透析終了後体重の平均値は 58.35 kg であった。慢性腎臓病に伴う腎性貧血の罹患期間の平均値は 98.40 カ月，血液透析導入からの期間の平均値は 89.69 カ月であった。選択基準の違いにより，前治療 ESA の種類及び割合が異なっていたことを除き，CL-0307 試験及び CL-0312 試験間で人口統計学的特性に大きな違いはみられなかった。

腹膜透析患者

国内一般臨床試験（PD）［CL-0302］では，FAS に含まれた 56 例の患者のうち，36 例（64.3%）が男性，20 例（35.7%）が女性であった。平均年齢は 64.3 歳，体重の平均値は 64.00 kg であった。慢性腎臓病に伴う腎性貧血の罹患期間の平均値は 47.75 カ月であった。腹膜透析導入からの期間の平均値（SD）は，ESA 非投与患者 50 mg 群，ESA 非投与患者 70 mg 群及び ESA 投与患者でそれぞれ 62.01（41.94），14.54（13.67）及び 38.05（38.14）カ月であった。その他の人口統計学的特性に投与群間で大きな違いはみられなかった。

2.5.4.2.2.2　ベースラインの状況

血液透析患者

国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］では，FAS での有効性評価項目のベースライン値に投与群間で大きな違いはなかった。各投与群のベースラインの Hb 値の平均値は 8.79～8.92 g/dL の範囲であった。PPS での結果も FAS と類似していた。

国内 ESA 未治療患者対象試験（HD）［CL-0308］では，FAS での有効性評価項目のベースライン値に投与群間で大きな違いはなかった。ベースラインの Hb 値の平均値は，50 mg 群で 8.63 g/dL，

70 mg 群で 8.67 g/dL であった。CL-0304 試験でのベースラインの Hb 値の平均値と比べて少し低かった。

国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］では，FAS での有効性評価項目のベースライン値に投与群間で大きな違いはなかった。ベースラインの Hb 値の平均値は，ロキサデュスタット群で 11.02 g/dL，ダルベポエチンアルファ群で 11.01 g/dL であった。PPS での結果も FAS と類似していた。

国内長期投与試験（HD）［CL-0312］では，FAS でのベースラインの Hb 値の平均値は 10.96 g/dL であった。CL-0307 試験及び CL-0312 試験間でベースラインの Hb 値の平均値に大きな違いはなかった。

腹膜透析患者

国内一般臨床試験（PD）［CL-0302］では，FAS での有効性評価項目のベースライン値に投与群間で大きな違いはなかった。ベースラインの Hb 値の平均値は，ESA 非投与患者 50 mg 群，ESA 非投与患者 70 mg 群及び ESA 投与患者でそれぞれ 9.57，9.17 及び 10.85 g/dL であった。

2.5.4.3　有効性評価

2.5.4.3.1　貧血改善効果

血液透析患者

ロキサデュスタットの血液透析患者での貧血改善効果は，国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］及び国内 ESA 未治療患者対象試験（HD）［CL-0308］で評価した。

1.　Hb 値上昇速度（g/dL/週）

CL-0304 試験では，投与開始時より投与量固定期最終評価時（投与 6 週，中止時又は投与量調整時）までの Hb 値上昇速度（g/dL/週）を主要評価項目とした。主たる解析対象集団である FAS のもと，ロキサデュスタット群の Hb 値上昇速度の用量反応関係を評価するために，3 種類の対比係数を用いて対比検定を行った結果，「線形 : C1 =（−1，0，1）」，「100 mg で立ち上がり : C2 =（−1，−1，2）」，「70 mg で頭打ち : C3 =（−2，1，1）」の用量反応関係が統計的に有意にみられた（いずれも P<0.001，有意水準両側 0.05，標本再抽出法により検定の多重性を調整）。PPS でも，同様に統計的に有意な用量反応関係がみられた。

FAS での Hb 値上昇速度の平均値（中央値）は，ロキサデュスタット 50，70，100 mg 群及びダルベポエチンアルファ群（以下同順）でそれぞれ−0.219（0.020），−0.046（0.096），0.112（0.205）及び 0.112（0.123）g/dL/週であった。ロキサデュスタット 50 及び 70 mg 群で平均値は負の傾きを示したが，中央値は正の傾きを示した。一方，PPS での Hb 値上昇速度の平均値（中央値）は，0.099（0.114），0.211（0.164），0.280（0.271）及び 0.132（0.116）g/dL/週であり，全ての投与群で平均値及び中央値は正の傾きを示した。前治療薬の ESA を休薬する試験デザインの影響から，投与量

固定期に中止基準の「患者の Hb 値が 8.0 g/dL を下回った場合」に該当して試験を中止した患者がみられ，これらの患者では Hb 値上昇速度が低値となった。これらの患者の多くは「投与量固定期において，4 週以上投与されている患者」の基準を満たさず PPS から除外されたため，Hb 値上昇速度の平均値は FAS より PPS で高くなった。Hb 値上昇速度が 0.5 g/dL/週を超えた患者の割合は，FAS では 0%，3.1%，13.3%及び 0%，PPS では 0%，4.2%，14.3%及び 0%であった。

また，リン吸着薬の併用有無別のサブグループ解析では，非併用例の患者数が少ないものの，ロキサデュスタットの各投与群では Hb 値上昇速度の平均値は併用例と比べて非併用例で高かった。これは，併用例では，リン吸着薬との薬物相互作用により，ロキサデュスタットの曝露量（AUC_{inf}）が低下したためと考えられた。

CL-0308 試験では，投与 0 週時より投与 4 週，中止時又は投与量調整時までの Hb 値上昇速度（g/dL/週）を評価した。FAS での Hb 値上昇速度の平均値（SD）は，50 mg 群で 0.297（0.337）g/dL/週，70 mg 群で 0.238（0.368） g/dL/週であった。また，Hb 値上昇速度が 0.5 g/dL/週を超えた患者の割合は，50 mg 群で 16.2%，70 mg 群で 18.9%であった。Hb 値上昇速度及び上昇速度が 0.5 g/dL/週を超えた患者の割合に両投与群間で大きな違いはみられなかった。CL-0304 試験の PPS での Hb 値上昇速度の平均値（SD）は，50 mg 群で 0.099（0.155） g/dL/週，70 mg 群で 0.211（0.169） g/dL/週であり，CL-0308 試験での Hb 値上昇速度はこれらより高かった。

2. 累積奏効率

CL-0304 試験では，FAS でのベースラインから投与終了時までの累積奏効率（Hb 値が 10.0 g/dL 以上，かつベースラインより Hb 値が 1.0 g/dL 以上上昇した患者を奏効例とする）は，ロキサデュスタット 50，70，100 mg 群及びダルベポエチンアルファ群でそれぞれ 59.4%，75.0%，73.3%及び 81.3%であった。累積奏効率は，ロキサデュスタット 50 mg 群と比べて 70 及び 100 mg 群で高かった。

CL-0308 試験では，FAS での累積奏効率は 50 mg 群で 86.5%，70 mg 群で 89.2%であり，両投与群で同程度であった。これらは，ESA 休薬に伴う中止例がみられた CL-0304 試験での累積奏効率（50 mg 群 59.4%，70 mg 群 75.0%）よりも高かった。

3. 目標 Hb 値下限（10.0 g/dL）の達成率及び達成時期

CL-0304 試験では，FAS での目標 Hb 値下限（10.0 g/dL）の達成率は，ロキサデュスタット 50，70，100 mg 群及びダルベポエチンアルファ群（以下同順）でそれぞれ 65.6%，75.0%，73.3%及び 84.4%であった。目標 Hb 値下限（10.0 g/dL）達成までの期間の中央値（95%CI）は，8.1（6.1，10.1），7.1（4.1，9.1），5.1（4.1，7.1）及び 9.1（6.1，11.1）週であった。ロキサデュスタット群では，用量が高い投与群ほど達成までの期間は短かった。

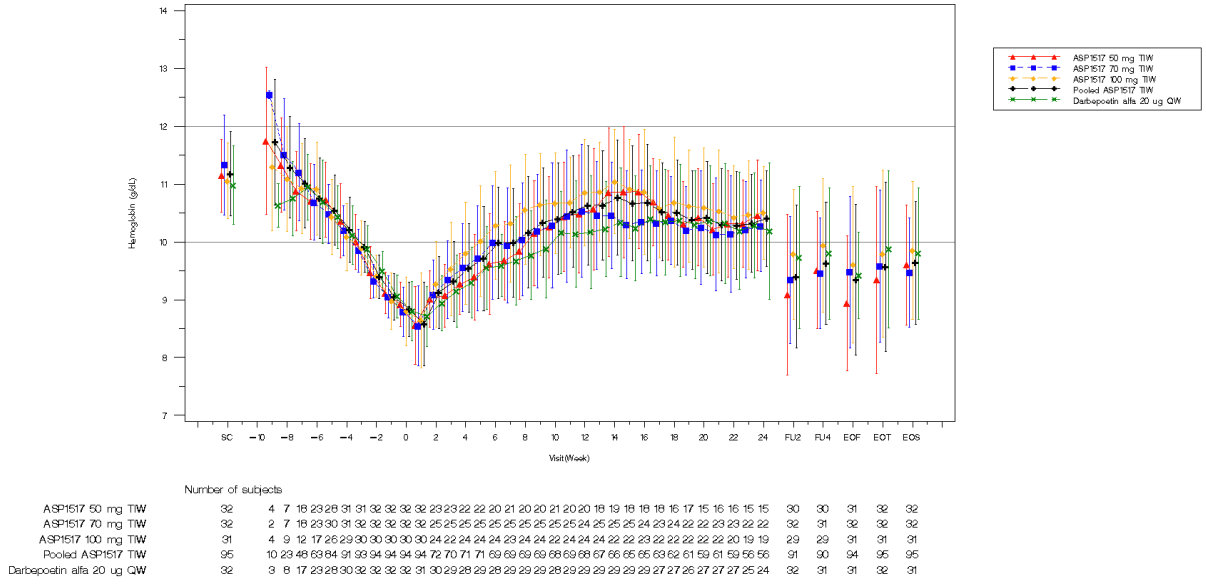
CL-0308 試験では，FAS での目標 Hb 値下限（10.0 g/dL）の達成率は，投与 6 週時に 50 mg 群で 47.1%，70 mg 群で 50.0%，投与 24 週時に 50 mg 群で 93.8%，70 mg 群で 87.5%であった。投与 24 週時の達成率は，ESA 休薬に伴う中止例がみられた CL-0304 試験での達成率（50 mg 群 65.6%，

70 mg 群 75.0%）より高かった。目標 Hb 値下限（10.0 g/dL）達成までの期間の 25，50，75 パーセンタイル値（95%CI）は，50 mg 群でそれぞれ 22.0（15.0，29.0），43.0（22.0，71.0），85.0（71.0，113.0）日，70 mg 群でそれぞれ 22.0（8.0，29.0），43.0（28.0，57.0），72.0（57.0，113.0）日であった。達成までに時間を要した患者では，50 mg 群より 70 mg 群で達成までの期間が短かった。

4.　Hb 値の推移

CL-0304 試験では，前治療薬の ESA を休薬する試験デザインの影響から，FAS での Hb 値の平均値は全ての投与群で治験薬投与後 1 週まで低下し，その後上昇した。投与量固定期において，ロキサデュスタット群では，用量が高い投与群ほど Hb 値は速やかに上昇した（図 2.5.4- 2）。

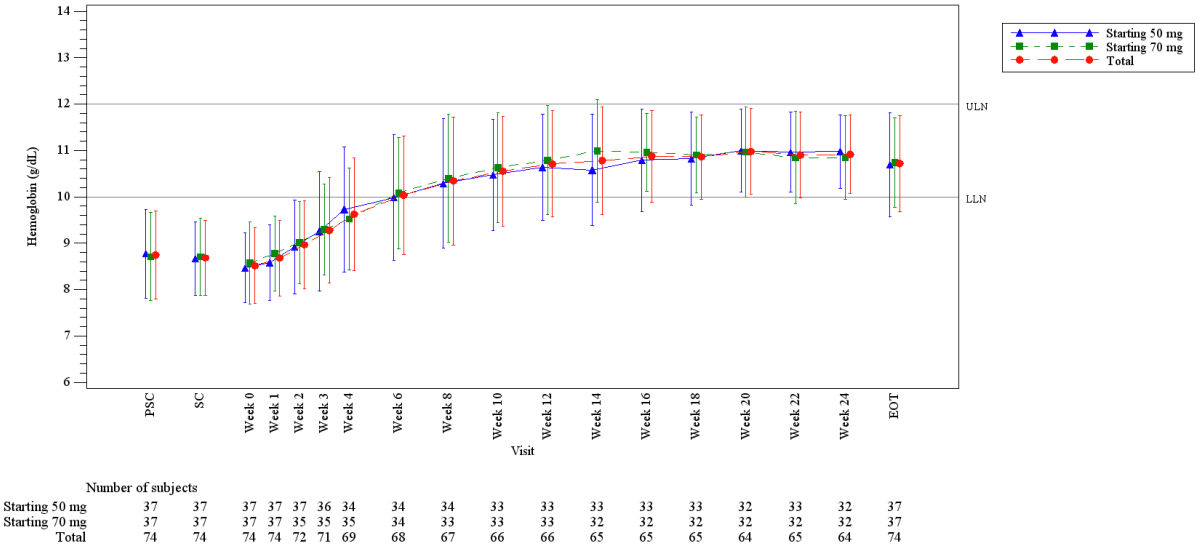
図 2.5.4- 2　　Mean and Standard Deviation Plot of Hemoglobin [CL-0304] (FAS)



SC: screening, FU2: follow up week 2, FU4: follow up week 4, EOF: final assessment in the fixed dose period, EOT: end of treatment, EOS: end of study
Source: CL-0304 (5.3.5.1-1) Figure 12.3.1.3.1

CL-0308 試験では，FAS での Hb 値の平均値は両投与群ともに投与 1 週から上昇した。試験デザインの違いにより，CL-0304 試験で生じた Hb 値の低下はみられなかった。また，両投与群ともに Hb 値の平均値は投与 6 週に目標 Hb 値下限（10.0 g/dL）付近に到達し，以降も投与 24 週までほぼ同様に目標 Hb 値（10.0～12.0 g/dL）の範囲内に維持された（図 2.5.4- 3）。

図 2.5.4- 3　　Mean and Standard Deviation Plot of Hemoglobin (g/dL) [CL-0308] (FAS)



Number of subjects

	PSC	SC	Week 0	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 6	Week 8	Week 10	Week 12	Week 14	Week 16	Week 18	Week 20	Week 22	Week 24	EOT
Starting 50 mg	37	37	37	37	37	36	34	34	34	33	33	33	33	33	32	33	32	37
Starting 70 mg	37	37	37	37	35	35	35	34	33	33	33	32	32	32	32	32	32	37
Total	74	74	74	74	72	71	69	68	67	66	66	65	65	65	64	65	64	74

PSC: prescreening, SC: screening, EOT: end of treatment
Source: CL-0308 (5.3.5.2-2) Figure 12.3.2.1.1

5.　ロキサデュスタット投与量の推移

CL-0304 試験の SAF での投与量の平均値（SD）は，投与 6 週時にロキサデュスタット 50，70 及び 100 mg 群（以下同順）でそれぞれ 62.9（11.9），78.8（22.0）及び 95.4（21.7） mg であった。投与 23 週時には 87.5（52.9），95.0（40.1）及び 93.9（38.4） mg であった。

また，SAF での投与 6 週時の投与量の分布割合は，ロキサデュスタット 50 mg 群では 40 mg が 14.3%，50 mg が 14.3%，70 mg が 71.4%，70 mg 群では 50 mg が 28.0%，70 mg が 24.0%，100 mg が 48.0%，100 mg 群では 70 mg が 37.5%，100 mg が 29.2%，120 mg が 33.3%であった。ロキサデュスタット群全体でみると，投与 23 週時には，投与量は最高投与量である 200 mg までの範囲に広く分布していた。

CL-0308 試験の FAS での投与量の平均値（SD）は，50 mg 群では，投与 4 週時に 55.5（13.3）mg，投与 23 週時には 68.4（41.3） mg であった。70 mg 群では，投与 4 週時に 80.9（21.2） mg，投与 23 週時には 86.4（39.9） mg であった。投与期間を通じて，投与量の平均値は 50 mg 群より 70 mg 群で高かった。CL-0304 試験での投与 23 週時の投与量の平均値（SD）は，50 mg 群で 87.5（52.9）mg，70 mg 群で 95.0（40.1） mg であり，CL-0308 試験での投与 23 週時の投与量の平均値はこれらより低かった。

また，FAS での投与 4 週時の投与量の分布割合は，50 mg 群では，休薬が 2.9%（1/34 例），40 mg が 29.4%（10/34 例），50 mg が 26.5%（9/34 例），70 mg が 41.2%（14/34 例）であった。70 mg 群では，50 mg が 22.9%（8/35 例），70 mg が 25.7%（9/35 例），100 mg が 51.4%（18/35 例）であった。両投与群全体でみると，投与 23 週時の投与量は，CL-0304 試験と同様に 200 mg までの範囲に広く分布していた。

腹膜透析患者

ロキサデュスタットの腹膜透析患者での貧血改善効果は，国内一般臨床試験（PD）［CL-0302］で評価した。

1. 累積奏効率

FAS でのベースラインから投与終了時までの累積奏効率（Hb 値が 10.0 g/dL 以上，かつベースラインより Hb 値が 1.0 g/dL 以上上昇した患者を奏効例とする）は，ESA 非投与患者 50 mg 群及び ESA 非投与患者 70 mg 群の両方で 100%であった。また，ベースラインから投与終了時までの累積奏効率（Hb 値が 10.5 g/dL 以上，かつベースラインより Hb 値が 1.0 g/dL 以上上昇した患者を奏効例とする）も両投与群で 100%であった。

2. Hb 値上昇速度（g/dL/週）

FAS での投与 0 週時より投与 4 週, 中止時又は投与量調整時までの Hb 値上昇速度の平均値（SD）は, ESA 非投与患者 50 mg 群で 0.193（0.203）g/dL/週, ESA 非投与患者 70 mg 群で 0.556（0.408）g/dL/週であった。また，Hb 値上昇速度が 0.5 g/dL/週を超えた患者の割合は，50 mg 群で 0%，70 mg 群で 42.9%であった。70 mg 群では，50 mg 群と比べて，Hb 値上昇速度及び上昇速度が 0.5 g/dL/週を超えた患者の割合が高かった。

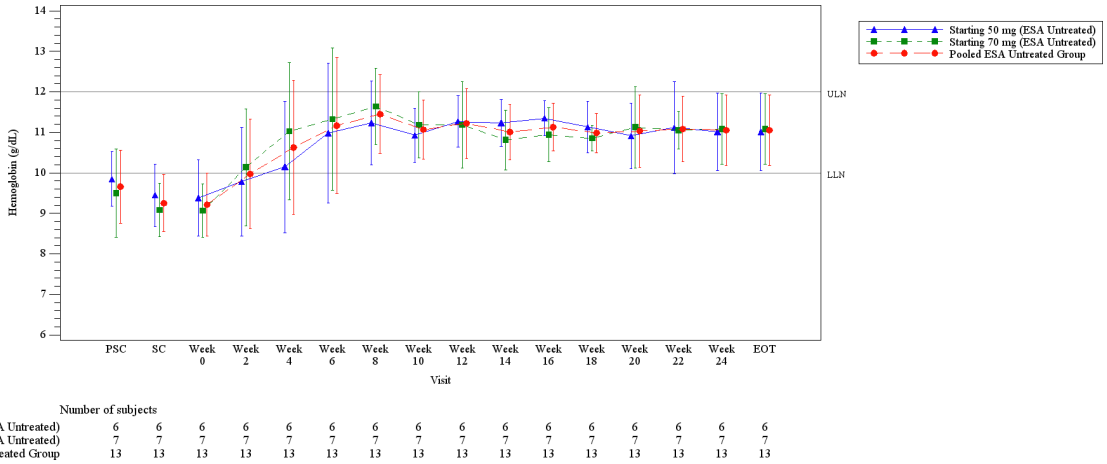
3. 目標 Hb 値下限（10.0 g/dL）の達成率及び達成時期

FAS での目標 Hb 値下限（10.0 g/dL）の達成率は, 投与 2 週時に ESA 非投与患者 50 mg 群で 50.0%, ESA 非投与患者 70 mg 群で 71.4%であった。50 mg 群では投与 12 週までに，70 mg 群では投与 8 週までに，全ての患者が目標 Hb 値下限（10.0 g/dL）を達成した。達成までの期間は，50 mg 群より 70 mg 群で短かった。

4. Hb 値の推移

FAS での Hb 値の平均値は，ESA 非投与患者 50 mg 群，ESA 非投与患者 70 mg 群ともに，投与 8 週まで上昇した。50 mg 群より 70 mg 群で速く上昇する傾向がみられた。以降投与 24 週まで，両投与群で Hb 値の平均値は目標 Hb 値（10.0～12.0 g/dL）の範囲内に維持された（図 2.5.4- 4）。

図 2.5.4- 4　Mean and Standard Deviation Plot of Hemoglobin (g/dL) [CL-0302: ESA Untreated] (FAS)



PSC: prescreening, SC: screening, EOT: end of treatment
Source: CTD analysis (5.3.5.3-2) Figure ADD01.02.1.1

5.　ロキサデュスタット投与量の推移

FAS でのロキサデュスタット投与量の平均値（SD）は，ESA 非投与患者 50 mg 群では，投与 4 週時に 56.7（15.1） mg，投与 22 週時には 38.3（14.7） mg であった。ESA 非投与患者 70 mg 群では，投与 4 週時に 61.7（20.4） mg，投与 22 週時には 53.3（28.0） mg であった。

また, FAS での投与 4 週時の投与量の分布割合は, ESA 非投与患者 50 mg 群では, 40 mg が 33.3%（2/6 例），50 mg が 16.7%（1/6 例），70 mg が 50.0%（3/6 例）であった。ESA 非投与患者 70 mg 群では, 休薬が 14.3%（1/7 例），50 mg が 57.1%（4/7 例），70 mg が 14.3%（1/7 例），100 mg が 14.3%（1/7 例）であった。休薬する患者が，50 mg 群で投与 6 週から投与 10 週には 30%程度，70 mg 群で投与 6 週から投与 12 週には 30%～40%程度みられた。ESA 非投与患者全体でみると，投与 22 週時の投与量は 100 mg までの範囲に分布していた。

2.5.4.3.2　ESA からの切替え初回用量の妥当性

血液透析患者

ロキサデュスタットの血液透析患者での ESA からの切替え初回用量は，国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］及び国内長期投与試験（HD）［CL-0312］で評価した。

1.　Hb 値上昇速度（g/dL/週）

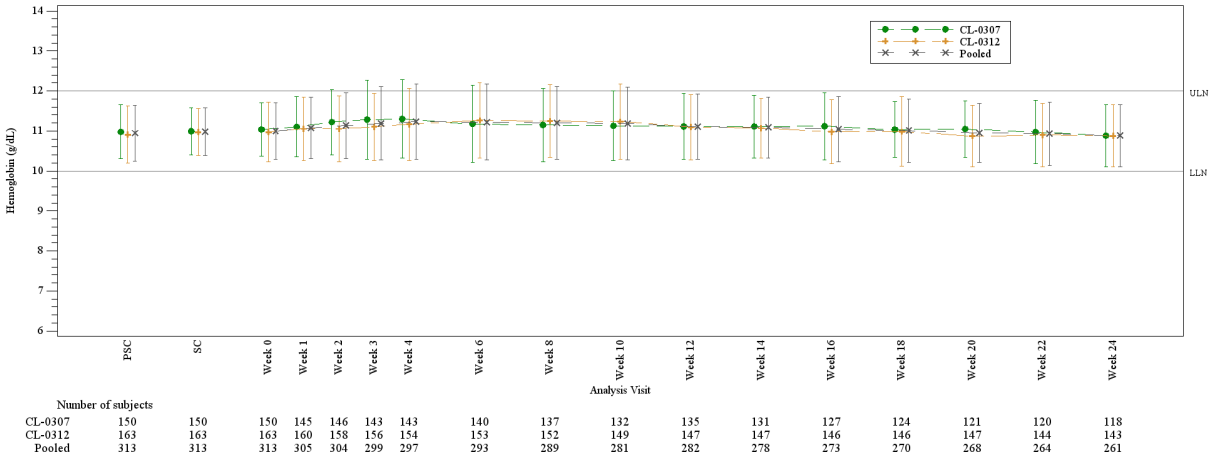
切替え併合［CL-0307 + CL-0312］の FAS での投与 0 週時より投与 4 週，中止時又は投与量調整時までの Hb 値上昇速度の平均値（SD）は, 0.111（0.300） g/dL/週であった。Hb 値上昇速度が 0.5 g/dL/週を超えた患者の割合は 7.3%であった。

また，前治療 ESA 別の Hb 値上昇速度の平均値（SD）は，rHuEPO，ダルベポエチンアルファ及びエポエチンベータペゴルでそれぞれ 0.136（0.300），0.096（0.286）及び 0.096（0.344） g/dL/週であった。

2. Hb 値の推移

切替え併合［CL-0307 + CL-0312］の FAS での Hb 値の平均値は，ESA からの切替え後，僅かに上昇したが，投与 24 週まで 11.0 g/dL 前後に維持された（図 2.5.4- 5）。

図 2.5.4- 5 Mean and Standard Deviation Plot of Hemoglobin (g/dL) [CL-0307 + CL-0312] (FAS)



ASP1517 treatment arm only
PSC: prescreening, SC: screening
Pooled: CL-0307 + CL-0312
Source: CTD analysis (5.3.5.3-1) Figure 2.7.3.3.2.4.1

3. ロキサデュスタット投与量の推移

切替え併合［CL-0307 + CL-0312］の FAS でのロキサデュスタット投与量の平均値（SD）は，投与開始時，投与 4 週時及び投与 23 週時にそれぞれ 82.5（14.8），80.1（22.2）及び 70.8（42.6） mg であった。

切替え併合［CL-0307 + CL-0312］の FAS での投与量の分布割合は，投与開始時には 70 mg が 58.5%（183/313 例），100 mg が 41.5%（130/313 例）であった。投与 4 週では，休薬が 14.7%（44/299 例），50 mg が 16.7%（50/299 例），70 mg が 34.1%（102/299 例），100 mg が 26.4%（79/299 例），120 mg が 8.0%（24/299 例）であった。休薬する患者が投与 4 週から投与 8 週には 15%～20%程度みられた。投与 23 週時の投与量は 250 mg までの範囲に広く分布していた。

腹膜透析患者

ロキサデュスタットの腹膜透析患者での ESA からの切替え初回用量は，国内一般臨床試験（PD）［CL-0302］で評価した。

1.　Hb 値上昇速度（g/dL/週）

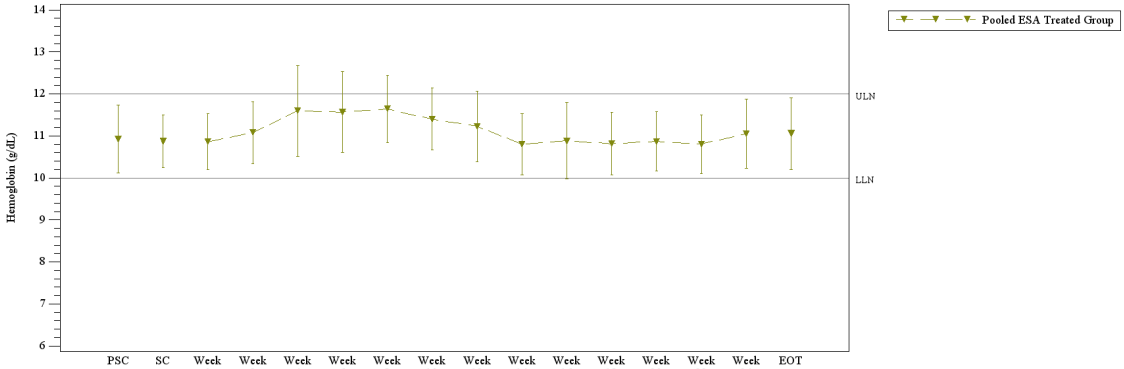
ESA 投与患者の FAS での投与 0 週時より投与 4 週，中止時又は投与量調整時までの Hb 値上昇速度の平均値（SD）は 0.205（0.268） g/dL/週であった。Hb 値上昇速度が 0.5 g/dL/週を超えた患者の割合は 14.0%であった。

また，前治療 ESA 別の Hb 値上昇速度の平均値（SD）は，rHuEPO，ダルベポエチンアルファ及びエポエチンベータペゴルでそれぞれ−0.120（0.057），0.274（0.304）及び 0.176（0.222） g/dL/週であった。

2.　Hb 値の推移

ESA 投与患者の FAS での Hb 値の平均値は，ESA からの切替え後やや上昇した。その後，投与 14 週まで徐々に低下し，以降投与 24 週まで 11.0 g/dL 前後に維持された（図 2.5.4- 6）。

図 2.5.4- 6　　Mean and Standard Deviation Plot of Hemoglobin (g/dL) [CL-0302: ESA Treated] (FAS)



	Number of subjects														
Pooled ESA Treated Group	43	43	43	41	40	40	39	39	39	39	38	37	36	36	36	43

PSC: prescreening, SC: screening, EOT: end of treatment
Source: CTD analysis (5.3.5.3-2) Figure ADD02.02.1.2

3.　ロキサデュスタット投与量の推移

ESA 投与患者の FAS でのロキサデュスタット投与量の平均値（SD）は，投与開始時，投与 4 週時及び投与 22 週時にそれぞれ 84.0（15.1），75.6（19.6）及び 71.1（36.0） mg であった。

また，ESA 投与患者の FAS での投与量の分布割合は，投与開始時には 70 mg が 53.5%（23/43 例），100 mg が 46.5%（20/43 例）であった。投与 4 週では，休薬が 15.0%（6/40 例），50 mg が 15.0%（6/40 例），70 mg が 47.5%（19/40 例），100 mg が 17.5%（7/40 例），120 mg が 5.0%（2/40 例）であった。休薬する患者が投与 6 週から投与 12 週には 20%～30%程度みられた。投与 22 週時の投与量は 200 mg までの範囲に広く分布していた。

2.5.4.3.3 貧血改善維持効果

血液透析患者

ロキサデュスタットの血液透析患者での貧血改善維持効果は, 国内第 2 相試験（HD）[CL-0304], 国内 ESA 未治療患者対象試験（HD）[CL-0308], 国内第 3 相比較試験（HD）[CL-0307] 及び国内長期投与試験（HD）[CL-0312] で評価した。

1. 目標 Hb 値維持率

CL-0304 試験の FAS での目標 Hb 値維持率（投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下であった患者の割合）は，ロキサデュスタット 50，70，100 mg 群，ロキサデュスタット群全体及びダルベポエチンアルファ群でそれぞれ 31.3%, 43.8%, 54.8%, 43.2%及び 50.0%であった。

改善維持併合 [CL-0308 + CL-0307 + CL-0312] の FAS での目標 Hb 値維持率は，78.0%（95%CI：73.6%，82.1%）であった。また，投与 18 週から投与 24 週に Hb 値を 1 回以上測定した患者の目標 Hb 値維持率は 89.3%（95%CI：85.6%，92.4%）であった。ESA 休薬に伴う中止例がみられた CL-0304 試験では，ロキサデュスタット群全体の目標 Hb 値維持率は 43.2%であり，改善維持併合 [CL-0308 + CL-0307 + CL-0312] の目標 Hb 値維持率はこれより高かった。

2. 投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値

CL-0304 試験の FAS での投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値の平均値（SD）は，ロキサデュスタット 50，70，100 mg 群，ロキサデュスタット群全体及びダルベポエチンアルファ群でそれぞれ 10.31（0.71），10.20（0.80），10.53（0.92），10.35（0.82）及び 10.25（0.89） g/dL であった。

改善維持併合 [CL-0308 + CL-0307 + CL-0312] の FAS での投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値の平均値（SD）は，10.96（0.68） g/dL であった。CL-0304 試験のロキサデュスタット群全体では 10.35（0.82） g/dL であり，改善維持併合 [CL-0308 + CL-0307 + CL-0312] の投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値はこれより高かった。

3. 各週における，目標 Hb 値（10.0～12.0 g/dL）達成率

CL-0304 試験の FAS では，ロキサデュスタット群全体でみると，目標 Hb 値（10.0～12.0 g/dL）達成率は投与開始時の 1.1%から投与 17 週時に 76.2%まで増加した後, やや低下する傾向がみられ, 投与 24 週時には 67.9%であった。ダルベポエチンアルファ群では，投与 18 週時の 74.1%が最も高く，投与 24 週時には 62.5%であった。

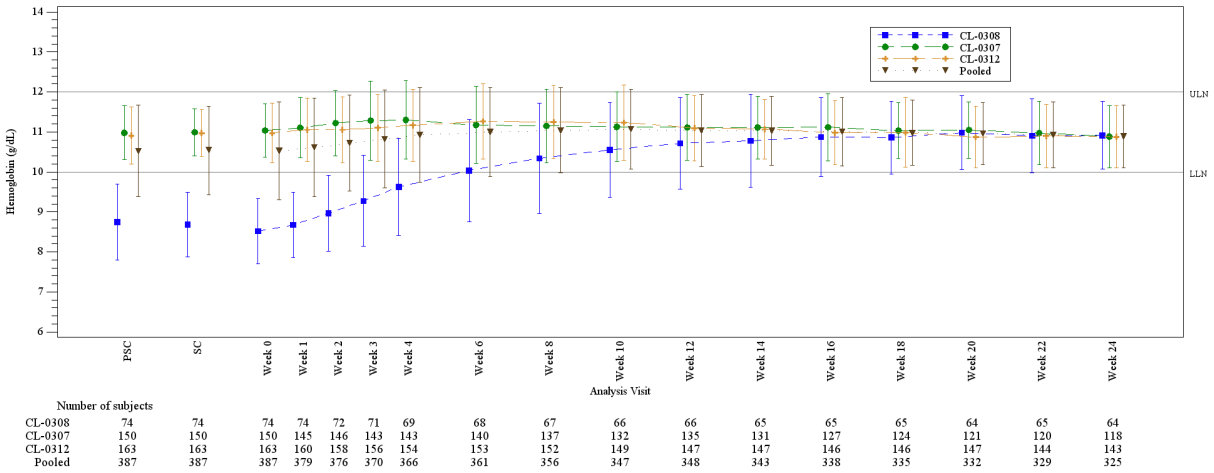
改善維持併合 [CL-0308 + CL-0307 + CL-0312] の FAS での目標 Hb 値（10.0～12.0 g/dL）達成率は，投与開始時に 69.3%であり，投与 12 週以降は投与 24 週まで 80%前後で推移した。投与 18 週から投与 24 週で比較してみると，目標 Hb 値（10.0～12.0 g/dL）達成率は期間を通じて，改善維持併合 [CL-0308 + CL-0307 + CL-0312] の方が CL-0304 試験より高かった。

4.　Hb 値の推移

CL-0304 試験では，前治療薬の ESA を休薬する試験デザインの影響から，FAS での Hb 値の平均値は全ての投与群で治験薬投与後 1 週まで低下し，その後上昇した。ロキサデュスタット群，ダルベポエチンアルファ群ともに，Hb 値の平均値は目標 Hb 値（10.0～12.0 g/dL）の下限に到達した以降，投与 24 週まで目標範囲内で推移した（図 2.5.4- 2）。

改善維持併合［CL-0308 + CL-0307 + CL-0312］の FAS での Hb 値の平均値は投与開始時に 10.53 g/dL であり，投与 6 週以降は投与 24 週まで 11.0 g/dL 前後に維持された（図 2.5.4- 7）。Hb 値の平均値の投与 18 週から 24 週の推移を, 図 2.5.4- 2 に示した CL-0304 試験のロキサデュスタット群全体と比較したとき，改善維持併合［CL-0308 + CL-0307 + CL-0312］の方が目標範囲（10.0～12.0 g/dL）内でより安定して維持されていた。

図 2.5.4- 7　　Mean and Standard Deviation Plot of Hemoglobin (g/dL) [CL-0308 + CL-0307 + CL-0312] (FAS)



Number of subjects

	PSC	SC	Week 0	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 6	Week 8	Week 10	Week 12	Week 14	Week 16	Week 18	Week 20	Week 22	Week 24
CL-0308	74	74	74	74	72	71	69	68	67	66	66	65	65	65	64	65	64
CL-0307	150	150	150	145	146	143	143	140	137	132	135	131	127	124	121	120	118
CL-0312	163	163	163	160	158	156	154	153	152	149	147	147	146	146	147	144	143
Pooled	387	387	387	379	376	370	366	361	356	347	348	343	338	335	332	329	325

ASP1517 treatment arm only
PSC: prescreening, SC: screening
Pooled: CL-0308 + CL-0307 + CL-0312
Source: CTD analysis (5.3.5.3-1) Figure 2.7.3.3.2.4.2

5.　ロキサデュスタット投与量の推移

CL-0304 試験の SAF での投与量の平均値（SD）は，投与 23 週時にはロキサデュスタット 50, 70 及び 100 mg 群でそれぞれ 87.5（52.9），95.0（40.1）及び 93.9（38.4） mg であった。ロキサデュスタット群全体でみると，投与 23 週時の投与量は最高投与量である 200 mg までの範囲に広く分布していた。

改善維持併合［CL-0308 + CL-0307 + CL-0312］の FAS での投与量の平均値（SD）は，投与開始時に 78.2（16.6） mg，投与 23 週時には 72.0（42.3） mg であった。投与期間中，投与量の平均値は 71.8～78.2 mg の範囲で推移した。

また，改善維持併合［CL-0308 + CL-0307 + CL-0312］の FAS での投与量の分布割合は，投与開始時には 50 mg が 9.6%（37/387 例），70 mg が 56.8%（220/387 例），100 mg が 33.6%（130/387 例）

であった。投与量の分布範囲は経時的に広がり，投与 12 週以降は投与 23 週まで，250 mg までの範囲に広く分布していた。この期間，95%以上の患者が 150 mg 以下の投与量であり，休薬する患者は 5%～10%程度の割合でみられた。

腹膜透析患者

ロキサデュスタットの腹膜透析患者での貧血改善維持効果は，国内一般臨床試験（PD）［CL-0302］で評価した。

1. 目標 Hb 値維持率

FAS での目標 Hb 値維持率（投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下であった患者の割合）は，試験全体で 78.6%（95%CI：65.6%，88.4%）であった。また，投与 18 週から投与 24 週に Hb 値を 1 回以上測定した患者の目標 Hb 値維持率は，試験全体で 88.0%（95%CI：75.7%，95.5%）であった。

2. 投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値

FAS での投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値の平均値（SD）は，試験全体で 10.96（0.61）g/dL であった。

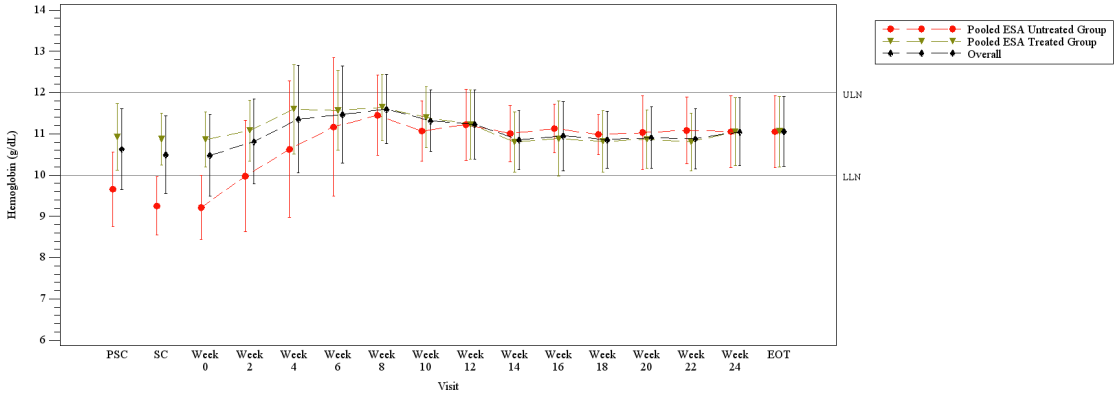
3. 各週における，目標 Hb 値（10.0～12.0 g/dL）達成率

試験全体の FAS での目標 Hb 値（10.0～12.0 g/dL）達成率は，投与開始時に 71.4%であり，投与 14 週以降は投与 24 週までおおむね 80%以上で推移した。

4. Hb 値の推移

試験全体の FAS での Hb 値の平均値は投与開始時に 10.48 g/dL であり，投与 14 週以降は投与 24 週まで 11.0 g/dL 前後に維持された（図 2.5.4- 8）。

図 2.5.4- 8　　Mean and Standard Deviation Plot of Hemoglobin (g/dL) [CL-0302: Total] (FAS)



Number of subjects																
Pooled ESA Untreated Group	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13
Pooled ESA Treated Group	43	43	43	41	40	40	39	39	39	39	38	37	36	36	36	43
Overall	56	56	56	54	53	53	52	52	52	52	51	50	49	49	49	56

PSC: prescreening, SC: screening, EOT: end of treatment
Source: CTD analysis (5.3.5.3-2) Figure ADD02.02.1.1

5.　ロキサデュスタット投与量の推移

試験全体の FAS でのロキサデュスタット投与量の平均値(SD)は, 投与開始時に 78.6(17.2) mg, 投与 22 週時には 64.7（34.7） mg であった。投与期間中，投与量の平均値は 61.7～78.6 mg の範囲で推移した。

また, 試験全体の FAS での投与量の分布割合は, 投与開始時には 50 mg が 10.7%(6/56 例), 70 mg が 53.6% (30/56 例)，100 mg が 35.7% (20/56 例) であった。投与量の分布範囲は経時的に広がり，投与 16 週以降は投与 22 週まで，200 mg までの範囲に広く分布していた。この期間，95%以上の患者が 150 mg 以下の投与量であり，休薬する患者は 5%～10%程度の割合でみられた。

2.5.4.3.4　ダルベポエチンアルファとの比較

国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］は，rHuEPO 又はダルベポエチンアルファを投与中の血液透析施行中の腎性貧血患者を対象に，ランダム化，二重盲検，ダルベポエチンアルファ対照試験として実施し，ロキサデュスタットへ切替えた際の有効性を検討した。ロキサデュスタット群又はダルベポエチンアルファ群に均等に割り付け，貧血改善維持効果のダルベポエチンアルファに対する非劣性を検証した。

1.　評価期間中におけるベースラインからの平均 Hb 値変化量（評価期間 : 投与 18 週から投与 24 週）

主要な解析は，PPS に対して行った。ロキサデュスタット群の評価期間中（投与 18 週から投与 24 週）における平均 Hb 値は 10.99 g/dL（95%CI : 10.88 g/dL，11.10 g/dL）であった。平均 Hb 値の 95%CI が 10.0～12.0 g/dL に含まれたことから，ロキサデュスタットの有効性が検証された。

さらに，主要評価項目である，評価期間中（投与 18 週から投与 24 週）におけるベースラインからの平均 Hb 値変化量について，患者内で無構造共分散構造を仮定した反復測定混合効果モデルのもとで，ロキサデュスタット群とダルベポエチンアルファ群の差の 95%CI（ロキサデュスタット群−ダルベポエチンアルファ群）を算出した。PPS での群間差は−0.02 g/dL（95%CI : −0.18 g/dL, 0.15 g/dL）であり，差の 95%CI の下限が非劣性マージンの−0.75 g/dL を上回ったことから，ロキサデュスタット群のダルベポエチンアルファ群に対する非劣性が検証された（表 2.5.4- 2）。FAS を対象とした副次的な解析及び感度分析の結果でも，同様に群間差の 95%CI の下限は−0.75 g/dL を上回り，主要な解析の結果の頑健性が確認された。

表 2.5.4- 2　Primary Analysis: Change of Average Hb Levels of Weeks 18 to 24 from Baseline [CL-0307] (PPS)

	Treatment Group	LS Mean (SE) (95% CI)†	Estimated Difference (SE) (95% CI)†	Non-inferiority Margin
Change of Average Hb Levels of Weeks 18 to 24 from Baseline (g/dL)	ASP1517	−0.04 (0.06) (−0.16, 0.08)	−0.02 (0.08) (−0.18, 0.15)	−0.75
	Darbepoetin alfa	−0.03 (0.06) (−0.14, 0.09)	-	-

Hb values in analysis visit windows at weeks 18, 19, 20, 21, 22, 23 and 24 were used for calculating the average of weeks 18 to 24.
† MMRM with an unstructured covariance matrix within patients was used. The model considered randomization arms (ASP1517 or darbepoetin alfa), visit, baseline Hb, ESA dose just before registration, previous or concurrent retinal vascular disorder, diabetes mellitus, and visit by randomization arm interaction as explanatory variables.
Source: CL-0307 (5.3.5.1-2) Table 12.3.1.1.2

2.　投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値

FAS での投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値は，ロキサデュスタット群で 11.00 g/dL（95%CI : 10.89 g/dL，11.10 g/dL），ダルベポエチンアルファ群で 10.95 g/dL（95%CI : 10.84 g/dL，11.05 g/dL）であり，両群でほぼ同様であった。群間差（ロキサデュスタット群−ダルベポエチンアルファ群）は 0.05 g/dL（95%CI：−0.10 g/dL，0.20 g/dL）であった。

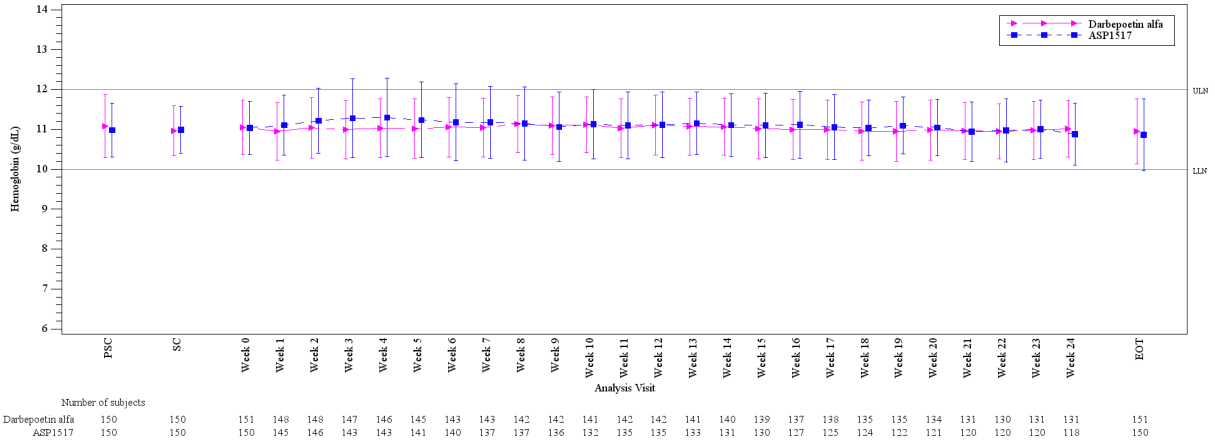
3.　Hb 値上昇速度（g/dL/週）

FAS での投与 0 週時より投与 4 週，中止時又は投与量調整時までの Hb 値上昇速度の平均値（SD）は，ロキサデュスタット群で 0.129（0.331） g/dL/週，ダルベポエチンアルファ群で−0.017（0.195） g/dL/週であった。ダルベポエチンアルファ群と比べてロキサデュスタット群では，Hb 値上昇速度のばらつきが大きかった。Hb 値上昇速度が 0.5 g/dL/週を超えた患者の割合は，ロキサデュスタット群で 10.7%，ダルベポエチンアルファ群で 0.7%であった。

4.　Hb 値及び治験薬投与量の推移

FAS での Hb 値の平均値は，ESA からの切替え後，ロキサデュスタット群では僅かに上昇したが，両投与群ともに投与 24 週まで 11.0 g/dL 前後に維持された（図 2.5.4- 9）。

図 2.5.4- 9　Mean and Standard Deviation Plot of Hemoglobin (g/dL) [CL-0307] (FAS)

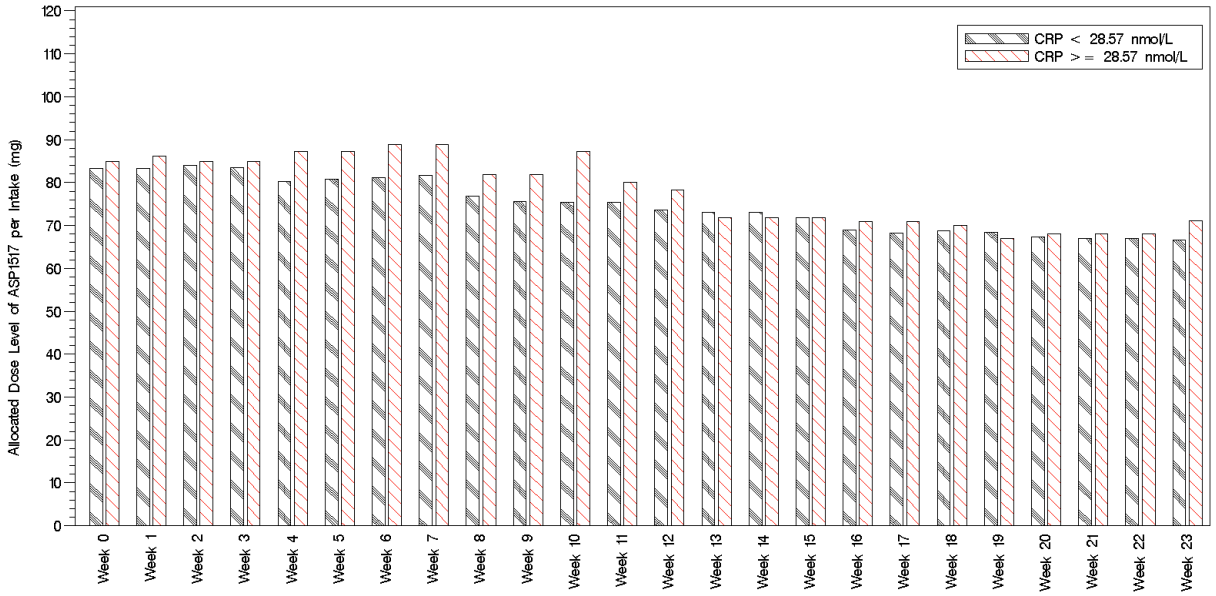


PSC: prescreening, SC: screening, EOT: end of treatment
Source: CL-0307 (5.3.5.1-2) Figure 12.3.1.1.1

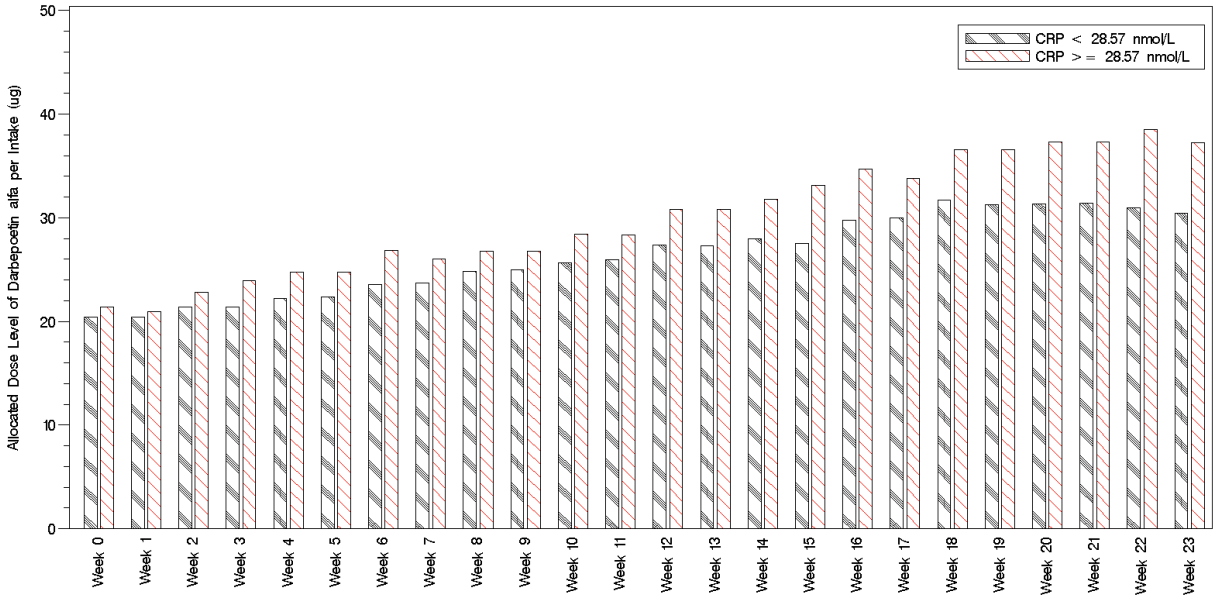
また，ベースラインの高感度 C 反応性蛋白値別（28.57 nmol/L 未満，28.57 nmol/L 以上）のサブグループ解析の結果では，両群ともに，Hb 値の平均値の推移にサブグループ間で大きな違いはなかった。一方，治験薬投与量の平均値の推移をみてみると，ロキサデュスタット群ではサブグループ間で大きな違いはなかったが，ダルベポエチンアルファ群では投与期間を通じて，高感度 C 反応性蛋白が低値の患者と比べて高値の患者で投与量の平均値が高かった（図 2.5.4- 10）。このことから，ロキサデュスタットはダルベポエチンアルファに比べて，炎症の有無によらず貧血改善維持効果を発揮する可能性が示唆された。

図 2.5.4- 10　Subgroup Analysis: Bar Chart of Allocated Dose Level of Study Drug per Intake, Subgroup Factor: C-Reactive Protein High Sensitivity (nmol/L) [CL-0307] (FAS)

ASP1517：



Darbepoetin alfa：



Source: CL-0307 (5.3.5.1-2) Figure ADD01.03

2.5.4.4　部分集団における結果の比較

2.5.4.4.1　貧血改善効果

国内 ESA 未治療患者対象試験（HD）［CL-0308］の FAS を対象に，性別，年齢，体重，慢性腎臓病の原疾患，血液透析導入からの期間，ベースラインの Hb 値，血清フェリチン値，トランスフェリン飽和度，鉄充足度，高感度 C 反応性蛋白値，リン吸着薬の併用有無別に，累積奏効率（Hb 値が 10.0 g/dL 以上，かつベースラインより Hb 値が 1.0 g/dL 以上上昇した患者を奏効例とする）についてサブグループ解析を行った。なお，CL-0308 試験の FAS 全体での累積奏効率は，87.8%であった。

その結果, サブグループ間で累積奏効率に 10%以上の違いがみられ, かついずれかのサブグループの累積奏効率が 80%未満であった背景因子は，性別（男性 92.7%，女性 73.7%），血液透析導入からの期間（7 日未満 100%, 7 日以上 14 日未満 89.3%, 14 日以上 28 日未満 70.6%, 28 日以上 94.1%）及びリン吸着薬の併用有無（無し 71.4%，有り 97.8%）であった。いずれのサブグループでも累積奏効率は 70%以上と良好であり，ロキサデュスタットの貧血改善効果に明確に影響を及ぼす背景因子はないと考えられた。

2.5.4.4.2　ESA からの切替え初回用量の妥当性

国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］及び国内長期投与試験（HD）［CL-0312］の FAS を併合した集団を対象に，性別，年齢，体重，慢性腎臓病の原疾患，ベースラインの Hb 値，血清フェ

リチン値，トランスフェリン飽和度，鉄充足度，高感度 C 反応性蛋白値，前治療 ESA の用量，リン吸着薬の併用有無別に，投与 0 週時より投与 4 週，中止時又は投与量調整時までの Hb 値上昇速度（g/dL/週）についてサブグループ解析を行った。なお，切替え併合［CL-0307 + CL-0312］の FAS 全体での Hb 値上昇速度の平均値（SD）は，0.111（0.300） g/dL/週であった。

その結果, サブグループ間で Hb 値上昇速度の平均値に 0.1 g/dL/週以上の違いがみられた背景因子は，リン吸着薬の併用有無であった。Hb 値上昇速度の平均値（SD）は，非併用例で 0.226（0.279） g/dL/週，併用例で 0.100（0.300） g/dL/週であり，併用例と比べて非併用例で高かったが，顕著な差はなかった。

2.5.4.4.3 貧血改善維持効果

国内 ESA 未治療患者対象試験（HD）［CL-0308］，国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］及び国内長期投与試験（HD）［CL-0312］の FAS を併合した集団を対象に，性別，年齢，体重，慢性腎臓病の原疾患，ベースラインの血清フェリチン値，トランスフェリン飽和度，鉄充足度，高感度 C 反応性蛋白値，リン吸着薬の併用有無別に，目標 Hb 値維持率（投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下であった患者の割合）及び Hb 値の推移についてサブグループ解析を行った。なお，改善維持併合［CL-0308 + CL-0307 + CL-0312］の FAS 全体での目標 Hb 値維持率は，78.0%（95%CI：73.6%，82.1%）であった。

その結果，サブグループ間で目標 Hb 値維持率に 10%以上の違いがみられた背景因子はなく，いずれのサブグループでも目標 Hb 値維持率は 70%以上と良好であった。また，投与 18 週から 24 週の Hb 値の推移をみてみると，改善維持併合［CL-0308 + CL-0307 + CL-0312］の Hb 値の平均値は, いずれのサブグループでも 11.0 g/dL 前後に維持されていた。このことから, ロキサデュスタットの貧血改善維持効果に明確に影響を及ぼす背景因子はないと考えられた。

2.5.4.5 用法・用量の設定

2.5.4.5.1 貧血改善効果

貧血改善効果は，血液透析患者では国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］及び国内 ESA 未治療患者対象試験（HD）［CL-0308］で，また，腹膜透析患者では国内一般臨床試験（PD）［CL-0302］で評価し，ロキサデュスタットの初回用量を検討した。

CL-0304 試験は，ESA を休薬した血液透析施行中の腎性貧血患者を対象に，ランダム化，並行群間，二重盲検（ロキサデュスタット：初回用量として 50，70 又は 100 mg を週 3 回経口投与）非対照，非盲検ダルベポエチンアルファ参照試験として実施した。その結果，主要評価項目である，投与開始時より投与量固定期最終評価時（投与 6 週，中止時又は投与量調整時）までの Hb 値上昇速度（g/dL/週）について，ロキサデュスタットは統計的に有意な用量反応性を示した。しかし，FAS での Hb 値上昇速度の平均値は，50 及び 70 mg 群では負の傾きを示した。これは，前治療薬の ESA を休薬する試験デザインの影響から，治験薬投与開始後も Hb 値が低下し，中止基

準の「患者の Hb 値が 8.0 g/dL を下回った場合」に該当して試験を中止した患者で Hb 値上昇速度が低値となったためであった。これらの患者の多くは「投与量固定期において，4 週以上投与されている患者」の基準を満たさず PPS から除外された。そのため，PPS での Hb 値上昇速度の平均値は FAS と比べて高くなり，全ての投与群で正の傾きを示した。FAS の結果を用いた用量設定はロキサデュスタットの薬効を過小評価する可能性が高く，本来の投与対象である ESA 未投与患者に対する初回用量は, ESA 休薬の影響が FAS より軽減されている PPS の結果をもとに検討すべきと考えられた。

また，CL-0304 試験ではリン吸着薬を併用注意薬としていなかったが，薬物相互作用試験（セベラマー及び酢酸カルシウム）［CL-0526］の結果から，ロキサデュスタットとリン吸着薬を同時投与した場合，ロキサデュスタットの曝露量（AUC_{inf}）は，セベラマー炭酸塩で 67%，酢酸カルシウムで 46%低下することが明らかになった。なお，ロキサデュスタットとリン吸着薬の投与時間を空けることにより，ロキサデュスタットの曝露量低下は回復し，リン吸着薬投与後 1 時間以降にロキサデュスタットを投与した場合，曝露量低下は 20%程度に抑えられた（2.7.6.18 薬物相互作用試験（セベラマー及び酢酸カルシウム）［CL-0526］）。

貧血改善期の適切な Hb 値上昇速度は，ダルベポエチンアルファやエポエチンベータペゴルを参考にし，週当たり 0.25 g/dL 前後であると考えている。CL-0304 試験の PPS での Hb 値上昇速度の平均値(SD)は, ロキサデュスタット 50, 70 及び 100 mg 群(以下同順)でそれぞれ 0.099(0.155)，0.211（0.169）及び 0.280（0.235） g/dL/週であった。また，Hb 値上昇速度が 0.5 g/dL/週を超えた患者の割合は，0%，4.2%及び 14.3%であった。CL-0308 試験では，ESA の休薬は行わないこと，また，ロキサデュスタットとリン吸着薬の投与時間を空けることにより，リン吸着薬併用によるロキサデュスタットの曝露量低下は抑えられることを踏まえると, Hb 値上昇速度は CL-0304 試験より高くなると考えられた。よって，50 及び 70 mg を初回用量として設定することとした。

CL-0308 試験は，透析導入後，ESA の投与を受けたことがない血液透析施行中の腎性貧血患者を対象に実施し，初回用量として 50 又は 70 mg を週 3 回経口投与した。その結果，投与 0 週時より投与 4 週，中止時又は投与量調整時までの Hb 値上昇速度の平均値（SD）は，50 mg 群で 0.297（0.337） g/dL/週，70 mg 群で 0.238（0.368） g/dL/週であった。また，Hb 値上昇速度が 0.5 g/dL/週を超えた患者の割合は，50 mg 群で 16.2%，70 mg 群で 18.9%であった。Hb 値上昇速度及び上昇速度が 0.5 g/dL/週を超えた患者の割合に両投与群間で大きな違いはみられなかった。ベースラインから投与終了時までの累積奏効率（Hb 値が 10.0 g/dL 以上，かつベースラインより Hb 値が 1.0 g/dL 以上上昇した患者を奏効例とする）は 50 mg 群で 86.5%，70 mg 群で 89.2%であり，両投与群で同程度であった。なお，目標 Hb 値下限（10.0 g/dL）達成までの期間の 25，50，75 パーセンタイル値（95%CI）は，50 mg 群でそれぞれ 22.0（15.0，29.0），43.0（22.0，71.0），85.0（71.0，113.0）日，70 mg 群でそれぞれ 22.0（8.0，29.0），43.0（28.0，57.0），72.0（57.0，113.0）日であり，達成までに時間を要した患者では，50 mg 群より 70 mg 群で達成までの期間が短かった。両投与群ともに安全性に大きな問題はみられなかった。

CL-0302 試験は，腹膜透析施行中の腎性貧血患者を対象に実施し，ESA 非投与患者では CL-0308 試験と同様に，初回用量として 50 又は 70 mg を週 3 回経口投与した。その結果，投与 0 週時より投与 4 週，中止時又は投与量調整時までの Hb 値上昇速度の平均値（SD）は，ESA 非投与患者 50 mg 群で 0.193（0.203） g/dL/週，ESA 非投与患者 70 mg 群で 0.556（0.408） g/dL/週であった。また，Hb 値上昇速度が 0.5 g/dL/週を超えた患者の割合は，50 mg 群で 0%，70 mg 群で 42.9%であった。70 mg 群では，50 mg 群と比べて，Hb 値上昇速度及び上昇速度が 0.5 g/dL/週を超えた患者の割合が高かった。ベースラインから投与終了時までの累積奏効率（Hb 値が 10.0 g/dL 以上，かつベースラインより Hb 値が 1.0 g/dL 以上上昇した患者を奏効例とする）は，ESA 非投与患者 50 mg 群及び ESA 非投与患者 70 mg 群の両方で 100%であった。また，ベースラインから投与終了時までの累積奏効率（Hb 値が 10.5 g/dL 以上，かつベースラインより Hb 値が 1.0 g/dL 以上上昇した患者を奏効例とする）も両投与群で 100%であった。両投与群ともに安全性に大きな問題はみられなかった。

以上より，血液透析患者では，ロキサデュスタット 50 mg 及び 70 mg の週 3 回投与はいずれも適切な速度で Hb 値を上昇させ，貧血を改善することが確認された。一方，腹膜透析患者では，CL-0302 試験の ESA 非投与患者は 13 例（50 mg 群 6 例，70 mg 群 7 例）と少数であったが，70 mg 群では Hb 値上昇速度の平均値は 0.25 g/dL/週を大きく上回り，Hb 値上昇速度が 0.5 g/dL/週を超えた患者の割合が高かった。本薬が Hb 値に応じて用量調整を行っていく薬剤であることも勘案し，血液透析患者，腹膜透析患者ともに，より低い用量である 50 mg を初回用量として設定することが妥当であると判断した。

2.5.4.5.2 ESA からの切替え初回用量の妥当性

ロキサデュスタットの ESA からの切替え初回用量は，血液透析患者では国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］及び国内長期投与試験（HD）［CL-0312］で，また，腹膜透析患者では国内一般臨床試験（PD）［CL-0302］で検討した。rHuEPO 又はダルベポエチンアルファ投与患者では登録前 4 週間の週当たりの平均投与量に応じて，また，エポエチンベータペゴル投与患者では登録前 8 週間の 4 週当たりの平均投与量に応じて，以下の［ロキサデュスタット開始時投与量換算表］に従い，切替え初回用量として 70 又は 100 mg を週 3 回経口投与した。

［ロキサデュスタット開始時投与量換算表］

rHuEPO（IU/週）	DA（μg/週）	CERA（μg/4 週）	ROX（mg/回）
4500 未満	20 未満	100 以下	70
4500 以上	20 以上	100 超	100

CERA : エポエチンベータペゴル，DA : ダルベポエチンアルファ，rHuEPO : 遺伝子組換えヒトエリスロポエチン，ROX : ロキサデュスタット

その結果，血液透析患者では，切替え併合［CL-0307 + CL-0312］の投与 0 週時より投与 4 週，中止時又は投与量調整時までの Hb 値上昇速度の平均値（SD）は，0.111（0.300） g/dL/週であり，

Hb 値上昇速度が 0.5 g/dL/週を超えた患者の割合は 7.3%であった。また，Hb 値の平均値は，ESA からの切替え後，僅かに上昇したが，投与 24 週まで 11.0 g/dL 前後に維持された。投与量の平均値（SD）は，投与開始時及び投与 23 週時にそれぞれ 82.5（14.8）及び 70.8（42.6）mg であった。

腹膜透析患者では，CL-0302 試験の ESA 投与患者の投与 0 週時より投与 4 週，中止時又は投与量調整時までの Hb 値上昇速度の平均値（SD）は 0.205（0.268） g/dL/週であり，Hb 値上昇速度が 0.5 g/dL/週を超えた患者の割合は 14.0%であった。また，Hb 値の平均値は，ESA からの切替え後やや上昇した。その後，投与 14 週まで徐々に低下し，以降投与 24 週まで 11.0 g/dL 前後に維持された。投与量の平均値（SD）は，投与開始時及び投与 22 週時にそれぞれ 84.0（15.1）及び 71.1（36.0） mg であった。

以上より，血液透析患者及び腹膜透析患者で，前治療薬の ESA の投与量に応じてロキサデュスタット 70 又は 100 mg の週 3 回投与に切り替えたとき，Hb 値の平均値はやや上昇したものの急激な変動ではないことが確認された。また，いずれの試験でも安全性に大きな問題はみられなかった。したがって，血液透析患者，腹膜透析患者ともに，上記の［ロキサデュスタット開始時投与量換算表］に従った切替え初回用量で投与を開始することは妥当であると判断した。

2.5.4.5.3 貧血改善維持効果

貧血改善維持効果は，血液透析患者では国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］，国内 ESA 未治療患者対象試験（HD）［CL-0308］，国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］及び国内長期投与試験（HD）［CL-0312］で，また，腹膜透析患者では国内一般臨床試験（PD）［CL-0302］で評価し，ロキサデュスタットの維持用量及び用量調整法を検討した。なお，全ての試験で，投与量は Hb 値が目標範囲（10.0～12.0 g/dL）に維持されるように調整し，増減量を行った後は，原則，少なくとも 4 週間は同一用量を維持した。また，投与量は 3.0 mg/kg を超えないこととした。

その結果，CL-0304 試験の目標 Hb 値（10.0～12.0 g/dL）達成率は，ロキサデュスタット群全体で投与開始時の 1.1%から投与 17 週時に 76.2%まで増加した後，やや低下する傾向がみられ，投与 24 週時には 67.9%であった。また，投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値の平均値（SD）は，ロキサデュスタット群全体で 10.35（0.82）g/dL であり，目標範囲内ではあるものの，やや低かった。この原因について考察したところ，第 2 相試験の用量調整法に起因する可能性が考えられた（2.5.1.4.2.5.2 国内第 3 相試験における投与量増減ルールの設定根拠）。

そこで，第 3 相試験（CL-0308，CL-0307，CL-0312，CL-0302）では，以下の［投与量増減ルール］及び［投与量調整表］を用いることとした。CL-0304 試験からの主な変更点は下記のとおりであった。

- Hb 値が「10.5 g/dL」未満となった時点で増量することとした。CL-0304 試験では，目標範囲の下限（10.0 g/dL）を下回ってから増量していた。
- 休薬後，投与を再開するときの投与量をいずれの場合も「1 段階減量」とすることとした。CL-0304 試験では，Hb 値が急激に上昇していた場合，2 段階減量して再開していた。

［投与量増減ルール］

4 週前から当該週までの Hb 値変化量	当該週の Hb 値			
	10.5 g/dL 未満	**10.5 g/dL** 以上 11.5 g/dL 以下	11.5 g/dL 超 12.5 g/dL 以下	12.5 g/dL を超える
−1.0 g/dL 未満	1 段階増量	1 段階増量	変更なし	休薬し，Hb 値が 11.0 g/dL 未満になった時点から **1 段階減量**して再開
−1.0 g/dL 以上 1.0 g/dL 以下	1 段階増量	変更なし	1 段階減量	
1.0 g/dL 超 2.0 g/dL 以下	変更なし	1 段階減量	1 段階減量	
2.0 g/dL を超える†	1 段階減量†			

Hb：ヘモグロビン
† 4 週以内の Hb 値変化量が 2.0 g/dL を超えて上昇した場合，投与量を 1 段階減量。

［投与量調整表］

段階	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
投与量（mg）	20	40	50	70	100	120	150	200	250	300

CL-0307 試験は，rHuEPO 又はダルベポエチンアルファを投与中の血液透析施行中の腎性貧血患者を対象にランダム化，二重盲検，ダルベポエチンアルファ対照試験として実施した。その結果，ロキサデュスタット群の評価期間中（投与 18 週から投与 24 週）における平均 Hb 値は 10.99 g/dL（95%CI：10.88 g/dL，11.10 g/dL）であり，平均 Hb 値の 95%CI が 10.0～12.0 g/dL に含まれたことから，ロキサデュスタットの有効性が検証された。さらに，主要評価項目である，評価期間中（投与 18 週から投与 24 週）におけるベースラインからの平均 Hb 値変化量について，患者内で無構造共分散構造を仮定した反復測定混合効果モデルのもとで，ロキサデュスタット群とダルベポエチンアルファ群の差の 95%CI（ロキサデュスタット群−ダルベポエチンアルファ群）を算出した結果，群間差は−0.02 g/dL（95%CI：−0.18 g/dL，0.15 g/dL）であった。差の 95%CI の下限が非劣性マージンの−0.75 g/dL を上回ったことから，ロキサデュスタット群のダルベポエチンアルファ群に対する非劣性が検証された。

血液透析患者の改善維持併合［CL-0308 + CL-0307 + CL-0312］の目標 Hb 値維持率（投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下であった患者の割合）は，78.0%（95%CI: 73.6%，82.1%）であった。また，投与 18 週から投与 24 週に Hb 値を 1 回以上測定した患者の目標 Hb 値維持率は 89.3%（95%CI : 85.6%，92.4%）であった。投与 23 週時の投与量の平均値（SD）は 72.0（42.3） mg であり，投与期間中，投与量の平均値は 71.8～78.2 mg の範囲で推移した。投与量の分布範囲は経時的に広がり，投与 12 週以降は投与 23 週まで，250 mg までの範囲に広く分布していた。この期間，95%以上の患者が 150 mg 以下の投与量であり，休薬する患者は 5%～10%程度の割合でみられた。

腹膜透析患者では，CL-0302 試験全体の目標 Hb 値維持率（投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下であった患者の割合）は，78.6%（95%CI : 65.6%，88.4%）であった。また，投与 18 週から投与 24 週に Hb 値を 1 回以上測定した患者の目標 Hb 値維持率は 88.0%（95%CI：75.7%，95.5%）であった。投与 22 週時の投与量の平均値（SD）は 64.7（34.7） mg で

あり，投与期間中，投与量の平均値は 61.7～78.6 mg の範囲で推移した。投与量の分布範囲は経時的に広がり，投与 16 週以降は投与 22 週まで，200 mg までの範囲に広く分布していた。この期間，95%以上の患者が 150 mg 以下の投与量であり，休薬する患者は 5%～10%程度の割合でみられた。

なお，改善維持併合［CL-0308 + CL-0307 + CL-0312］及び CL-0302 試験全体を対象に，ロキサデュスタット休薬前後の Hb 値の推移を検討したところ，Hb 値の平均値は休薬時に 12.82 及び 12.99 g/dL であったが，いずれも休薬後 2 週で 12.0 g/dL 以下まで低下していた。

以上から，第 3 相試験で用いた維持用量及び用量調整法により，ロキサデュスタットの週 3 回投与は，血液／腹膜透析施行中の腎性貧血患者の Hb 値を目標範囲内に維持できることが確認された。また，国内臨床試験では 300 mg を必要とする患者はいなかったが，安全性に関しては 20～250 mg（3.0 mg/kg を超えない）の範囲で試験期間を通して忍容性が確認されたことから，最高用量は 1 回 3.0 mg/kg を超えないと設定することが妥当と判断した。

2.5.4.6　効果の持続，耐薬性

ロキサデュスタットの長期投与時の有効性は，国内長期投与試験（HD）［CL-0312］で評価した。

24 週時点と 52 週時点の有効性評価項目の結果に大きな差はなく，ロキサデュスタットの貧血改善維持効果の持続性が確認された。

1.　目標 Hb 値維持率

FAS での目標 Hb 値維持率（投与 46 週から投与 52 週の平均 Hb 値が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下であった患者の割合）は，71.2%（95%CI：63.6%，78.0%）であった。また，投与 46 週から投与 52 週に Hb 値を 1 回以上測定した患者の目標 Hb 値維持率は 90.6%（95%CI：84.2%，95.1%）であった。投与 18 週から投与 24 週では，これらの目標 Hb 値維持率はそれぞれ 79.1%（95%CI：72.1%，85.1%）及び 87.2%（95%CI：80.7%，92.1%）であり，24 週時点と 52 週時点の目標 Hb 値維持率に大きな差はなかった。

2.　投与 46 週から投与 52 週の平均 Hb 値

FAS での投与 46 週から投与 52 週の平均 Hb 値の平均値（SD）は，11.11（0.67）g/dL であった。投与 18 週から投与 24 週では 10.93（0.69） g/dL であり，大きな差はなかった。

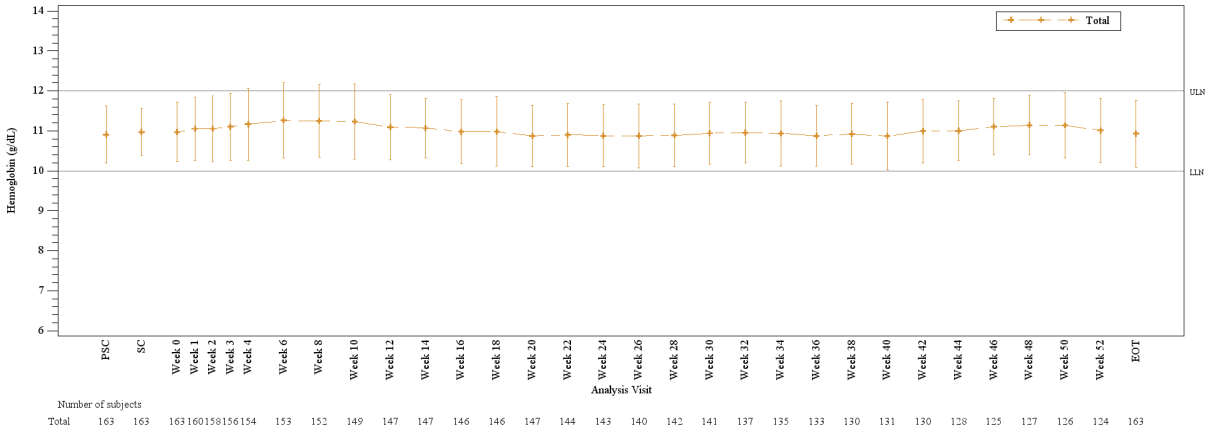
3.　各週における，目標 Hb 値（10.0～12.0 g/dL）達成率

FAS での目標 Hb 値（10.0～12.0 g/dL）達成率は，投与 24 週以降，投与 52 週までおおむね 80%以上で推移した。

4.　Hb 値の推移

FAS での Hb 値の平均値は，投与 24 週以降も投与 52 週まで 11.0 g/dL 前後に維持された（図 2.5.4-11）。

図 2.5.4- 11　　Mean and Standard Deviation Plot of Hemoglobin (g/dL) [CL-0312] (FAS)



PSC: prescreening, SC: screening, EOT: end of treatment
Source: CL-0312 (5.3.5.2-3) Figure 12.3.1.1.3

5.　ロキサデュスタット投与量の推移

FAS でのロキサデュスタット投与量の平均値は，投与 24 週以降，投与 51 週まで 75 mg 前後で推移した。

2.5.4.7　有効性の結論

以下のとおり，ロキサデュスタットは日本人の血液／腹膜透析施行中の腎性貧血患者で貧血改善効果及び貧血改善維持効果を示すことが確認された。

- 国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］で，ロキサデュスタットは Hb 値を用量依存的に上昇させることが確認された。また，国内 ESA 未治療患者対象試験（HD）［CL-0308］では，ロキサデュスタット 50 mg 及び 70 mg の週 3 回投与が，国内一般臨床試験（PD）［CL-0302］の ESA 非投与患者では，50 mg の週 3 回投与が適切な速度で Hb 値を上昇させることが確認された。累積奏効率（Hb 値が 10.0 g/dL 以上，かつベースラインより Hb 値が 1.0 g/dL 以上上昇した患者を奏効例とする）は，CL-0308 試験の 50 mg 群で 86.5%，70 mg 群で 89.2%，CL-0302 試験の 50 mg 群で 100%であり，良好な貧血改善効果を示した。
- 切替え併合［CL-0307 + CL-0312］及び CL-0302 試験の ESA 投与患者で，前治療薬の ESA の投与量に応じてロキサデュスタット 70 又は 100 mg の週 3 回投与に切り替えたとき，Hb 値の平均値はやや上昇したものの，急激な変動ではないことが確認された。
- 国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］で，主要評価項目である，評価期間中（投与 18 週から投与 24 週）におけるベースラインからの平均 Hb 値変化量について，ロキサデュスタット群のダルベポエチンアルファ群に対する非劣性が検証された。また，改善維持併合［CL-0308 + CL-0307 + CL-0312］及び CL-0302 試験の目標 Hb 値維持率（投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下であった患者の割合）は，それぞれ 78.0%（95%CI：

73.6%，82.1%）及び 78.6%（95%CI：65.6%，88.4%）であった。第 3 相試験で用いた維持用量及び用量調整法により，ロキサデュスタットの週 3 回投与は Hb 値を目標範囲内に維持できることが示された。

- 国内長期投与試験（HD）［CL-0312］で，24 週時点と 52 週時点の有効性評価項目の結果に大きな差はなく，ロキサデュスタットの貧血改善維持効果の持続性が確認された。
- 血液透析患者対象の第 3 相試験（CL-0308，CL-0307，CL-0312）でのサブグループ解析の結果，ロキサデュスタットの貧血改善効果及び貧血改善維持効果に明確に影響を及ぼす背景因子はないと考えられた。
- CL-0307 試験での高感度 C 反応性蛋白値別のサブグループ解析の結果により，ロキサデュスタットはダルベポエチンアルファに比べて，炎症の有無によらず貧血改善維持効果を発揮する可能性が示唆された。

2.5.5　安全性の概括評価

2.5.5.1　安全性評価に用いた臨床試験

ロキサデュスタットの国内での安全性評価は，血液透析施行中の腎性貧血患者を対象に実施した国内血液透析患者対象単回投与試験［CL-0203］，国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］，国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］，国内 ESA 未治療患者対象試験（HD）［CL-0308］，国内長期投与試験（HD）［CL-0312］，腹膜透析施行中の腎性貧血患者を対象に実施した国内一般臨床試験（PD）［CL-0302］，非高齢健康成人男性を対象に実施した国内第 1 相単回・反復投与試験［CL-0201］，国内食事の影響試験［CL-0202］，薬物相互作用試験（クレメジン）［CL-0204］，薬物相互作用試験（炭酸ランタン）［CL-0205］で行った。このうち，国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］，国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］，国内 ESA 未治療患者対象試験（HD）［CL-0308］，国内長期投与試験（HD）［CL-0312］及び腹膜透析施行中の腎性貧血患者を対象に実施した国内一般臨床試験（PD）［CL-0302］の 5 試験で，ロキサデュスタットの主要な安全性を評価した。なお，国内で保存期慢性腎臓病に伴う腎性貧血患者を対象に実施した国内第 2 相試験（ND）［CL-0303］は参考資料とした。また，海外で維持血液透析施行中の末期腎不全患者，透析施行中の腎不全に伴う腎性貧血患者，新規に透析を開始した ESA 未治療の腎性貧血患者又は保存期慢性腎臓病患者を対象に実施した第 2 相試験及び第 3 相試験については参考資料とした。その他，海外で実施された第 1 相試験及び臨床薬理試験についても同様に参考資料とした。

2.5.5.2　臨床的安全性評価のデータセット

ロキサデュスタットの主要な安全性を評価するにあたっての方針及びデータセットを以下に示した。なお，国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］は，国内で行われた第 3 相試験とは異なる washout デザインであることから，併合解析の対象から除外することとした。また，国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］では，実臨床での治療に則さない，前治療薬の ESA を休薬する試験デザインの影響から，中止基準の「患者の Hb 値が 8.0 g/dL を下回った場合」に該当して試験を中止した患者が多くみられたことも考慮した。

二重盲検比較試験

ダルベポエチンアルファを対照とした二重盲検試験デザインの国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］を二重盲検比較試験の成績として安全性を評価した。

24 週投与

以下のデータで，ロキサデュスタットの 24 週間投与時の安全性を評価した。

- 第 2 相試験

国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］のロキサデュスタット投与群の成績

- 第 3 相試験（24 週投与データ）併合

国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］，国内一般臨床試験（PD）［CL-0302］及び国内 ESA 未治療患者対象試験（HD）［CL-0308］の 24 週投与試験に，国内長期投与試験（HD）［CL-0312］の 24 週時データを加えて併合解析を行った成績

長期投与

国内長期投与試験（HD）［CL-0312］でロキサデュスタットの 52 週間投与の成績で長期投与時の安全性を評価した。

第 3 相試験併合

国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］，国内一般臨床試験（PD）［CL-0302］，国内 ESA 未治療患者対象試験（HD）［CL-0308］及び国内長期投与試験（HD）［CL-0312］の 52 週時データで併合解析を行い，ロキサデュスタットの安全性を評価した。

表 2.5.5 - 1　　安全性評価のデータセット

	二重盲検比較試験	24 週データ		長期投与	第 3 相試験併合
		第 2 相試験	第 3 相試験併合		
国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］		○			
国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］	○		○		○
国内一般臨床試験（PD）［CL-0302］			○		○
国内 ESA 未治療患者対象試験（HD）［CL-0308］			○		○
国内長期投与試験（HD）［CL-0312］			○†	○‡	○‡

† 24 週データ

‡ 52 週データ

2.5.5.3　全般的な曝露状況及び人口統計学的特性

ロキサデュスタット又はダルベポエチンアルファを 1 回以上投与している患者の集団を安全性解析対象集団と定義し，ロキサデュスタットの安全性を評価した。

安全性の解析対象となった患者は，国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］ではロキサデュスタット合計群で 97 例，ダルベポエチンアルファ群で 32 例，国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］ではロキサデュスタット群で 150 例, ダルベポエチンアルファ群で 152 例, 第 3 相試験併合で 444 例, 長期投与の国内長期投与試験（HD）［CL-0312］で 163 例であった。

国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］では，ロキサデュスタット合計群で，男性の割合は 73.2%, 平均年齢は 62.2 歳，BMI の平均値は 21.91 kg/m^2 であり，ダルベポエチンアルファ群と比較して大きな差はみられなかった。慢性腎臓病に伴う腎性貧血の罹病期間の平均値はロキサデュスタット合計群では 91.09 カ月，ダルベポエチンアルファ群では 124.70 カ月であり，透析歴の平均値はロキサデュスタット合計群では 84.30 カ月，ダルベポエチンアルファ群では 133.41 カ月であり，いずれもダルベポエチンアルファ群で長かった。また，試験開始前にレーザー治療を受けた患者の割合はロキサデュスタット合計群で 17.0%，ダルベポエチンアルファ群で 37.5%であり，ダルベポエチン群で高かった。なお，慢性腎臓病の原疾患には，2 群間で差はみられなかった。

国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］では，男性の割合はロキサデュスタット群で 67.3%，ダルベポエチンアルファ群で 71.1%，平均年齢はロキサデュスタット群で 64.6 歳，ダルベポエチンアルファ群で 64.9 歳，BMI の平均値はロキサデュスタット群で 22.43 kg/m^2，ダルベポエチンアルファ群で 22.34 kg/m^2 であり，いずれも群間で大きな差はみられなかった。慢性腎臓病に伴う腎性貧血の罹病期間の平均値はロキサデュスタット群で 91.27 カ月，ダルベポエチンアルファ群で 95.17 カ月，透析歴の平均値はロキサデュスタット群で 92.77 カ月，ダルベポエチンアルファ群で 101.01 カ月であり，罹病期間及び透析歴についても群間で大きな差はみられなかった。また，慢性腎臓病の原疾患についても群間で差はみられなかった。

第 3 相試験併合では，男性の割合は 65.5%，平均年齢は 64.2 歳，BMI の平均値は 22.79 kg/m^2，慢性腎臓病に伴う腎性貧血の罹病期間の平均値は 73.81 カ月，透析歴の平均値は 69.13 カ月であった。

長期投与では，男性の割合は 60.1%，平均年齢は 62.8 歳，BMI の平均値は 22.26 kg/m^2，慢性腎臓病に伴う腎性貧血の罹病期間の平均値は 98.40 カ月，透析歴の平均値は 89.69 カ月であった。

治験薬の平均服薬率は，国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］のロキサデュスタット合計群で 97.72%，ダルベポエチンアルファ群で 99.09%，国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］のロキサデュスタット群で 99.23%，ダルベポエチンアルファ群で 99.10%，国内一般臨床試験（PD）［CL-0302］の ESA 非投与例合計で 99.47%，ESA 投与例合計で 96.95%，国内 ESA 未治療患者対象試験（HD）［CL-0308］で 99.18%，国内長期投与試験（HD）［CL-0312］で 98.36%であった。いずれの試験についても，服薬コンプライアンスは良好であった。

投与量の変更回数の平均値は，24 週試験の国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］，国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］，国内一般臨床試験（PD）［CL-0302］及び国内 ESA 未治療患者対象試験（HD）［CL-0308］で 2.1～3.2 回（増量が 0.9～2.2 回，減量が 0.6～2.1 回）であり，52 週試験の国内長期投与試験（HD）［CL-0312］では 5.5 回（増量が 2.5 回，減量が 3.0 回）であった。

2.5.5.4　有害事象の全般的な発現状況

2.5.5.4.1　二重盲検比較試験

- 国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］

有害事象の発現割合はロキサデュスタット群で 86.0%（129/150 例），ダルベポエチンアルファ群で 82.9%（126/152 例）であり，副作用の発現割合はロキサデュスタット群で 22.0%（33/150 例），ダルベポエチンアルファ群で 13.2%（20/152 例）であり，有害事象及び副作用のいずれも，発現割合には群間で大きな差はみられなかった。程度別の有害事象では，ロキサデュスタット群で 2.7%（4/150 例），ダルベポエチンアルファ群で 2.0%（3/152 例）に重度の有害事象がみられたが，その他は全て軽度又は中等度であった。2%以上の患者にみられた有害事象は，ロキサデュスタット群では鼻咽頭炎（34.7%），下痢，シャント狭窄（各 7.3%），嘔吐，挫傷（各 6.7%），シャント閉塞（4.7%），皮膚剥脱（4.0%），網膜出血，齲歯，上気道感染，処置による低血圧，高カリウム

血症，高血圧（各 3.3%），悪心，湿疹（各 2.7%），便秘，倦怠感，インフルエンザ，胃腸炎，創傷，低アルブミン血症，背部痛，筋痙縮，頚部痛，頭痛，上気道の炎症，口腔咽頭痛，そう痒症（各 2.0%）であり，ダルベポエチンアルファ群では鼻咽頭炎（26.3%），シャント狭窄（8.6%），下痢（7.9%），挫傷（6.6%），背部痛，高血圧（各 4.6%），網膜出血，内出血（各 3.9%），創傷（3.3%），インフルエンザ，変形性関節症，関節痛（各 2.6%），回転性めまい，嘔吐，便秘，足部白癬，シャント閉塞，不眠症，上気道の炎症，湿疹（各 2.0%）であった。また，2%以上の患者にみられた副作用は，ロキサデュスタット群では高血圧（3.3%），網膜出血，嘔吐，低アルブミン血症（各 2.0%）であり，ダルベポエチンアルファ群では網膜出血（2.6%）及び高血圧（2.0%）であった。

2.5.5.4.2 24 週投与データ

- 国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］

ロキサデュスタット合計群で有害事象の発現割合は 79.4%（77/97 例）であり，副作用の発現割合は 27.8%（27/97 例）であった。程度別の有害事象では，ロキサデュスタット合計群で 1 例に重度の有害事象がみられたが，その他は全て軽度又は中等度であった。ロキサデュスタット合計群で 2%以上の患者にみられた有害事象は，鼻咽頭炎（28.9%），嘔吐（11.3%），網膜出血，悪心（各 9.3%），下痢，便秘（各 5.2%），ヘモグロビン減少（4.1%），うっ血性心不全，挫傷，シャント狭窄，皮膚擦過傷，血圧低下，背部痛，関節周囲炎，上気道の炎症，そう痒症，高血圧（各 3.1%），齲歯，胃炎，胃食道逆流性疾患，結膜炎，口腔ヘルペス，足部白癬，尿路感染，処置による低血圧，転倒，第 2 度熱傷，血圧上昇，痛風，筋骨格痛，頚部痛，筋肉痛，四肢痛，頭痛，浮動性めまい，下肢静止不能症候群，脳梗塞，鼻出血，湿疹，発疹，腸ポリープ切除（各 2.1%）であった。また，ロキサデュスタット合計群で 2%以上の患者にみられた副作用は，嘔吐（7.2%），悪心（5.2%），網膜出血，高血圧（各 3.1%），血圧上昇（2.1%）であった。

- 第 3 相試験（24 週投与データ）併合

第 3 相試験（24 週投与データ）併合で有害事象の発現割合は 86.9%（386/444 例）であり，副作用の発現割合は 21.6%（96/444 例）であった。程度別の有害事象では，2.3%（10/444 例）に重度の有害事象がみられたが，その他は全て軽度又は中等度であった。第 3 相試験（24 週データ）併合で 2%以上の患者にみられた有害事象は鼻咽頭炎（33.1%），下痢（7.0%），嘔吐（6.3%），挫傷（5.6%），シャント狭窄（4.7%），便秘，シャント閉塞（各 4.3%），背部痛（3.6%），悪心，接触性皮膚炎（各 3.2%），処置による低血圧，高カリウム血症，不眠症，そう痒症，湿疹，高血圧（各 2.5%），齲歯（2.3%），結膜炎，筋痙縮，口腔咽頭痛，皮膚剥脱（各 2.0%）であった。また，第 3 相試験（24 週投与データ）併合で 2%以上の患者にみられた副作用はなかった。

2.5.5.4.3　長期投与

長期投与で有害事象の発現割合は 95.7%（156/163 例）であり，副作用の発現割合は 27.6%（45/163 例）であった。程度別の有害事象では，5.5%（9/163 例）に重度の有害事象がみられたが，その他は全て軽度又は中等度であった。長期投与で 2%以上の患者にみられた有害事象は，鼻咽頭炎（52.8%），下痢（11.0%），嘔吐（10.4%），挫傷（9.8%），シャント狭窄，背部痛（各 7.4%），便秘，シャント閉塞（各 6.1%），齲歯，頭痛（各 5.5%），筋骨格痛，皮下出血（各 4.9%），腹部不快感，咽頭炎，口腔ヘルペス，擦過傷（各 4.3%），悪心，胃腸炎，インフルエンザ，関節痛，筋肉痛，頚部痛，四肢痛，不眠症，口腔咽頭痛，接触性皮膚炎，そう痒症（各 3.7%），軟便，歯周炎，リパーゼ増加，筋痙縮，浮動性めまい，過角化（各 3.1%），腹痛，発熱，肺炎，創傷，処置による低血圧，湿疹，発疹，皮膚潰瘍，高血圧（各 2.5%）であった。また長期投与で 2%以上の患者にみられた副作用は，嘔吐（3.1%），腹部不快感，シャント閉塞（各 2.5%）であった。

2.5.5.4.4　第 3 相試験併合

第 3 相試験併合で有害事象の発現割合は 90.5%（402/444 例）であり，副作用の発現割合は 25.9%（115/444 例）であった。程度別の有害事象では，3.4%（15/444 例）に重度の有害事象がみられたが，その他は全て軽度又は中等度であった。第 3 相試験併合で 2%以上の患者にみられた有害事象は鼻咽頭炎（37.6%），下痢（8.3%），嘔吐（7.9%），挫傷（7.0%），シャント狭窄（6.3%），シャント閉塞，背部痛（各 5.4%），便秘（4.7%），接触性皮膚炎（4.1%），齲歯（3.8%），悪心（3.4%），そう痒症（3.2%），頭痛，不眠症，湿疹（各 2.9%），処置による低血圧，高カリウム血症，関節痛（各 2.7%），胃腸炎，筋痙縮，筋骨格痛，皮膚剥脱，高血圧（各 2.5%），結膜炎，インフルエンザ，擦過傷，口腔咽頭痛（各 2.3%），腹部不快感，咽頭炎，口腔ヘルペス，創傷，頚部痛，咳嗽（各 2.0%）であった。また，第 3 相試験併合で 2%以上の患者にみられた副作用は嘔吐（2.0%）であった。

なお，第 3 相試験併合で 2%以上の患者にみられた有害事象には，ある特定の時期に発現割合が上昇した事象はみられず，有害事象発現時の Hb 濃度によって発現割合に顕著な差がみられた事象もみられなかった。さらに投与 8 週時までにみられた有害事象について，投与 0 週時より投与 4 週，中止時又は投与量調整時までの Hb 値上昇速度の違いにより発現割合に大きな差がみられた事象はなかった。

2.5.5.5　死亡及び重篤な有害事象

主要な安全性評価対象として国内で実施した試験では，国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］で 1 例（静脈塞栓症），国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］で 2 例（急性心筋梗塞及びうっ血性心不全），国内長期投与試験（HD）［CL-0312］で 2 例（膵癌及び出血性ショック）に死亡例が報告された。いずれもロキサデュスタット投与例であり，これらのうち，国内第 3 相比較試験（HD）

［CL-0307］の 1 例（うっ血性心不全）で治験薬との関連性が否定されなかったが，その他はいずれも治験薬との関連性が否定された。

国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］では，ロキサデュスタット群で 31 例（20.7%），ダルベポエチンアルファ群で 22 例（14.5%）に重篤な有害事象がみられた。重篤な有害事象の発現割合には，群間で大きな差はみられなかった。2 例以上にみられた重篤な有害事象は，ロキサデュスタット群ではシャント狭窄（6 例），シャント閉塞（3 例），蜂巣炎（2 例），深部静脈血栓症（2 例），ダルベポエチンアルファ群ではシャント狭窄（7 例），狭心症（2 例），シャント閉塞（2 例）であった。また，重篤な副作用はロキサデュスタット群で 5 例（3.3%），ダルベポエチンアルファ群で 6 例（3.9%）にみられた。このうち，2 例以上にみられた重篤な副作用はロキサデュスタット群及びダルベポエチンアルファ群のいずれにもなかった。

国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］では，ロキサデュスタット合計群で 15 例（15.5%）に重篤な有害事象がみられた。ロキサデュスタット合計群で 2 例以上にみられた重篤な有害事象は，うっ血性心不全（3 例），腸ポリープ切除（2 例）であった。また，重篤な副作用はロキサデュスタット合計群で 3 例（3.1%）にみられた。なお，ロキサデュスタット合計群では 2 例以上にみられた重篤な副作用はなかった。

第 3 相試験（24 週投与データ）併合では，85 例（19.1 %）に重篤な有害事象がみられた。このうち，2 例以上にみられた重篤な有害事象は，シャント閉塞（12 例），シャント狭窄（8 例），うっ血性心不全（4 例），蜂巣炎（3 例），狭心症（2 例），心筋虚血（2 例），腹膜炎（2 例），冠血管造影（2 例），2 型糖尿病（2 例），脳梗塞（2 例），皮膚潰瘍（2 例），血管形成（2 例），白内障手術（2 例），深部静脈血栓症（2 例）であった。また，重篤な副作用は 15 例（3.4%）にみられた。このうち，2 例以上にみられた重篤な副作用はシャント閉塞（3 例），うっ血性心不全（2 例），脳梗塞（2 例）であった。

長期投与では，合計で 46 例（28.2%）に重篤な有害事象がみられた。このうち，2 例以上にみられた重篤な有害事象は，シャント閉塞（9 例），狭心症（3 例），肺炎（3 例），心筋虚血（2 例），シャント狭窄（2 例），冠血管造影（2 例），皮膚潰瘍（2 例），末梢動脈閉塞性疾患（2 例）であった。また，重篤な副作用は 11 例（6.7%）にみられた。このうち，2 例以上にみられた重篤な副作用はシャント閉塞（4 例）であった。

第 3 相試験併合では，107 例（24.1%）に重篤な有害事象がみられた。このうち，2 例以上にみられた重篤な有害事象は，シャント閉塞（17 例），シャント狭窄（9 例），狭心症（4 例），うっ血性心不全（4 例），蜂巣炎（4 例），心筋虚血（3 例），肺炎（3 例），冠血管造影（3 例），脳梗塞（3 例），急性心筋梗塞（2 例），腹膜炎（2 例），尿路感染（2 例），2 型糖尿病（2 例），皮膚潰瘍（2 例），血管形成（2 例），白内障手術（2 例），深部静脈血栓症（2 例），末梢動脈閉塞性疾患（2 例）であった。また，重篤な副作用は 20 例（4.5%）にみられた。このうち，2 例以上にみられた重篤な副作用はシャント閉塞（5 例），脳梗塞（3 例），うっ血性心不全（2 例）であった。

2.5.5.6　投与中止に至った有害事象

国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］では，ロキサデュスタット群で 13 例（8.7%），ダルベポエチンアルファ群で 8 例（5.3%）に投与中止に至った有害事象がみられた。また，投与中止に至った副作用はロキサデュスタット群で 8 例（5.3%），ダルベポエチンアルファ群で 5 例（3.3%）にみられた。なお，いずれの群にも 2 例以上にみられた投与中止に至った有害事象はなかった。

国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］のロキサデュスタット合計群では 7 例（7.2%）に投与中止に至った有害事象がみられた。ロキサデュスタット合計群で 2 例以上にみられた投与中止に至った有害事象は嘔吐（2 例）であった。また，投与中止に至った副作用はロキサデュスタット合計群で 4 例（4.1%）にみられた。なお，ロキサデュスタット合計群で 2 例以上にみられた投与中止に至った副作用は嘔吐（2 例）であった。

第 3 相試験（24 週投与データ）併合では，28 例（6.3%）に投与中止に至った有害事象がみられた。第 3 相試験（24 週投与データ）併合で 2 例以上にみられた投与中止に至った有害事象は，高血圧（2 例）であった。また，投与中止に至った副作用は 18 例（4.1%）にみられた。このうち 2 例以上にみられた投与中止に至った副作用は高血圧（2 例）であった。

長期投与では，17 例（10.4%）に投与中止に至った有害事象がみられた。このうち 2 例以上にみられた投与中止に至った有害事象は，シャント閉塞（2 例）であった。また，投与中止に至った副作用は 13 例（8.0%）であった。このうち 2 例以上にみられた投与中止に至った副作用は，シャント閉塞（2 例）であった。

第 3 相試験併合では，37 例（8.3%）に投与中止に至った有害事象がみられた。第 3 相試験併合で 2 例以上にみられた投与中止に至った有害事象は，シャント閉塞（2 例），間質性肺疾患（2 例），高血圧（2 例）であった。また，投与中止に至った副作用は 26 例（5.9%）にみられた。このうち，2 例以上にみられた投与中止に至った副作用はシャント閉塞（2 例），間質性肺疾患（2 例），高血圧（2 例）であった。

2.5.5.7　注目すべき有害事象

ロキサデュスタットの注目すべき有害事象として，第 2 相試験のロキサデュスタット合計群及び第 3 相試験併合を対象に心拍数増加，急性膵炎，スタチン誘導性ミオパチー，肝毒性，既存の腫瘍の転移形成の促進，進行又は増強，高血圧，塞栓及び血栓，心血管のそれぞれに関連する有害事象について検討した。また，国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］及び国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］で実施された眼科検査の結果，有害事象として報告された網膜出血についても検討した。

2.5.5.7.1 心拍数増加に関連する有害事象

全ての MedDRA の基本語を確認し，心拍数増加に関連する有害事象を選択した。心拍数増加に関連する有害事象として，心室性頻脈が第 2 相試験のロキサデュスタット合計群で 1.0%（1/97 例）にみられた。第 3 相試験併合では心拍数増加に関連する有害事象はみられなかった。

2.5.5.7.2 急性膵炎に関連する有害事象

MedDRA 標準検索式（SMQ）で急性膵炎の狭域検索により，関連する有害事象を選択した。第 3 相試験併合及び第 2 相試験のロキサデュスタット合計群のいずれにも，急性膵炎に関連する有害事象はみられなかった。

2.5.5.7.3 スタチン誘導性ミオパチーに関連する有害事象

MedDRA 標準検索式（SMQ）で横紋筋融解症/ミオパチーの狭域検索により，関連する有害事象を選択した。なお，スタチンを併用した患者を対象として検討した。第 2 相試験のロキサデュスタット合計群では，スタチン誘導性ミオパチーに関連する有害事象はみられなかった。第 3 相試験併合ではスタチンを併用した患者は 132 例であり，これら患者のうち，第 3 相試験併合で 0.8%（1/132 例）に横紋筋融解症がみられた。

2.5.5.7.4 肝毒性に関連する有害事象

MedDRA 標準検索式（SMQ）で「薬剤に関連する肝障害-重症事象のみ」及び「肝臓関連臨床検査，徴候および症状」のいずれも広域検索により，肝毒性に関連する有害事象をグループ化した。

肝毒性に関連する有害事象は，第 3 相試験併合で 2.3%（10/ 444 例），第 2 相試験のロキサデュスタット合計群で 4.1%（4/ 97 例）にみられた。このうち，2 例以上にみられた有害事象は第 3 相試験併合では低アルブミン血症（4 例），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（2 例），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（2 例），第 2 相試験のロキサデュスタット合計群では 2 例以上にみられた有害事象はなかった。

2.5.5.7.5 既存の腫瘍の転移形成の促進，進行又は増強に関連する有害事象

MedDRA 標準検索式（SMQ）で「悪性および詳細不明の腫瘍」の狭域検索により，既存の腫瘍の転移形成の促進，進行又は増強に関連する有害事象をグループ化した。既存の腫瘍の転移形成の促進，進行又は増強に関連する有害事象は第 3 相試験併合では 0.5%（2/ 444 例）にみられたが，第 2 相試験のロキサデュスタット合計群ではみられなかった。第 3 相試験併合でみられた事象の内訳は胃癌（1 例），膵癌（1 例）であった。

2.5.5.7.6 高血圧に関連する有害事象

MedDRA 標準検索式（SMQ）で「高血圧」の狭域検索により，関連する有害事象をグループ化した。高血圧に関連する有害事象は，第 3 相試験併合では 2.9%（13/ 444 例），第 2 相試験のロキサデュスタット合計群では 5.2%（5/ 97 例）にみられた。その内訳は，第 3 相試験併合では高血圧（11 例），血圧上昇（2 例），第 2 相試験のロキサデュスタット合計群では高血圧（3 例），血圧上昇（2 例）であった。

2.5.5.7.7 塞栓及び血栓に関連する有害事象

MedDRA 標準検索式（SMQ）で「塞栓および血栓」の狭域検索により，関連する有害事象をグループ化した。塞栓及び血栓に関連する有害事象は第 3 相試験併合では 9.9%（44/ 444 例），第 2 相試験のロキサデュスタット合計群では 6.2%（6/ 97 例）にみられた。このうち，2 例以上にみられた有害事象は第 3 相試験併合ではシャント閉塞（24 例），脳梗塞（3 例），急性心筋梗塞（2 例），血管形成（2 例），深部静脈血栓症（2 例），末梢動脈閉塞性疾患（2 例），医療機器内血栓（2 例），第 2 相試験のロキサデュスタット合計群では脳梗塞（2 例）であった。

2.5.5.7.8 心血管に関連する有害事象

MedDRA 標準検索式（SMQ）で「中枢神経系血管障害」及び「心筋梗塞」のいずれも狭域検索により，心血管に関連する有害事象をグループ化した。心血管に関連する有害事象は第 3 相試験併合では 2.5%（11/ 444 例），第 2 相試験のロキサデュスタット合計群では 3.1%（3/ 97 例）にみられた。このうち，2 例以上にみられた有害事象は第 3 相試験併合では脳梗塞（3 例），急性心筋梗塞（2 例），第 2 相試験のロキサデュスタット合計では脳梗塞（2 例）であった。

2.5.5.7.9 網膜出血

国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］

国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］では，網膜出血がロキサデュスタット合計群で 9.3%（9/97 例）にみられたが，ダルベポエチンアルファ群ではみられなかった。ロキサデュスタット合計群でみられた網膜出血はいずれも軽度であり，9 例中 6 例で治験薬との関連性が否定された。なお，重篤な網膜出血及び投与中止に至った網膜出血はみられなかった。

国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］

国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］では，網膜出血がロキサデュスタット群で 3.3%（5/150 例），ダルベポエチンアルファ群で 3.9%（6/152 例）にみられ，発現割合には群間で大きな差はみられなかった。ロキサデュスタット群及びダルベポエチンアルファ群でみられた網膜出血はいずれも軽度であり，ロキサデュスタット群では 5 例中 2 例，ダルベポエチンアルファ群では 6 例中

2 例で治験薬との関連性が否定された。なお，ロキサデュスタット群及びダルベポエチンアルファ群のいずれにも，重篤な網膜出血及び投与中止に至った網膜出血はみられなかった。

2.5.5.8　臨床検査

2.5.5.8.1　器官別大分類の臨床検査の有害事象

第 3 相試験併合では臨床検査の有害事象の発現割合は 9.7%（43/444 例）であった。2 例以上にみられた臨床検査の有害事象はリパーゼ増加（8 例），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（6 例），血圧低下（4 例），ヘモグロビン減少（4 例），冠血管造影（3 例），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（2 例），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（2 例），血中副甲状腺ホルモン増加（2 例），血圧上昇（2 例），血中リン増加（2 例）であった。

第 2 相試験のロキサデュスタット合計群では臨床検査の有害事象の発現割合は 17.5%（17/97 例）であった。2 例以上にみられた臨床検査の有害事象はヘモグロビン減少（4 例），血圧低下（3 例），血圧上昇（2 例）であった。

上記，臨床検査の有害事象は，いずれも軽度又は中等度であった。

2.5.5.8.2　臨床検査値の推移

第 3 相試験併合の血液学検査では，いずれの項目の平均値についてもベースラインから意味のある変動はみられなかった。また，第 3 相試験併合の血液生化学検査では，総コレステロール及び LDL コレステロールの平均値で投与開始 4 週時まで減少がみられ，それ以降は大きな変動はみられず，ほぼ一定の値で推移した。その他の項目については，いずれもベースラインから意味のある変動はみられなかった。

2.5.5.8.3　臨床的に重要な肝機能検査値

第 3 相試験併合では，ALT and/or AST > 3xULN OR Total Bilirubin > 2xULN に該当する患者が 1.1 %（5/443 例）にみられたものの，ALT and/or AST > 3xULN AND Total Bilirubin > 2xULN に該当する患者はみられなかった。

第 2 相試験のロキサデュスタット合計群でも，ALT and/or AST > 3xULN OR Total Bilirubin > 2xULN に該当する患者が 1.1%（1/95 例）にみられたものの，ALT and/or AST > 3xULN AND Total Bilirubin > 2xULN に該当する患者はみられなかった。

2.5.5.8.4　眼科検査

国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］では，眼科判定委員が中央判定として蛍光眼底検査，眼底写真及び OCT の結果を判読した後に，その結果をもとに治験担当医師が判定した。ロキサデュス

タット合計群及びダルベポエチンアルファ群ともに，眼科検査の結果は試験期間中ほとんどの患者で「正常」又は「臨床的に問題のない異常」であり，各判定結果の割合には試験期間中，大きな変動はみられなかった。なお，本試験では網膜出血の発現割合がロキサデュスタット合計群で9.3%（9/97 例），ダルベポエチンアルファ群で 0%であり，ロキサデュスタット合計群でのみ網膜出血がみられたことから，上記眼科判定委員とは異なる眼科専門家により，眼底写真及び OCT を再度評価した。その結果，投与期間中，ロキサデュスタット合計群で 10.1%（9/89 例），ダルベポエチンアルファ群で 6.5%（2/31 例）に網膜出血の発現又は悪化がみられた。なお，いずれの群にも投与期間中，網膜厚には変化はみられなかった。

国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］では，眼底写真及び OCT の結果に対する治験担当医師の判定結果で，ロキサデュスタット群及びダルベポエチンアルファ群ともに，眼底写真及び OCT の結果はいずれも試験期間中，多くの患者で「正常」又は「臨床的に問題のない異常」であり，各判定結果の割合には試験期間中，大きな変動はみられなかった。また，眼底写真及び OCT については，眼科判定委員により行われた中央判定の結果では，投与期間中，網膜出血の発現又は悪化がみられた患者の割合は，ロキサデュスタット群で 32.4%（46/142 例），ダルベポエチンアルファ群で 36.6%（53/145 例）であり，群間で大きな差はみられなかった。また，投与期間中，いずれの群にも網膜厚に変化はみられなかった。

2.5.5.9　安全性に影響を及ぼす因子の検討

2.5.5.9.1　内因性要因

内因性要因として，性別，年齢，体重，Hb のベースライン値，CKD の原疾患及び高感度 C 反応性蛋白が本剤の安全性に及ぼす影響を検討するため，主な有害事象（第 3 相試験併合で 2%以上の患者にみられた有害事象）を対象として，サブグループ解析を行った。

性別

全体の有害事象の発現割合は，男性で 90.0%（262/291 例），女性で 91.5%（140/153 例）であり，サブグループ間で差はみられなかった。個々の主な有害事象にも，サブグループ間で発現割合に大きな差がみられた事象はなかった。

年齢（65 歳未満，65 歳以上）

全体の有害事象の発現割合は，65 歳未満で 86.9%（179/206 例），65 歳以上で 93.7%（223/238 例）であり，サブグループ間で差はみられなかった。個々の主な有害事象にも，サブグループ間で発現割合に大きな差がみられた事象はなかった。

体重（60 kg 未満，60 kg 以上）

全体の有害事象の発現割合は，60 kg 未満で 90.1%（228/253 例），60 kg 以上で 91.1%（174/191 例）であり，サブグループ間で差はみられなかった。個々の主な有害事象にも，サブグループ間で発現割合に大きな差がみられた事象はなかった。

Hb のベースライン値（11.0 g/dL 未満，11.0 g/dL 以上）

全体の有害事象の発現割合は，11.0 g/dL 未満で 91.1%（236/259 例），11.0 g/dL 以上で 89.7%（166/185 例）であり，サブグループ間で差はみられなかった。主な有害事象のうち，鼻咽頭炎の発現割合が 11.0 g/dL 未満のサブグループと比較して，11.0 g/dL 以上のサブグループで高かった。その他の有害事象には，サブグループ間で発現割合に差はみられなかった。

CKD の原疾患

その他を除いた原疾患別でみると，全体の有害事象の発現割合は，慢性糸球体腎炎で 89.4%（135/151 例），糖尿病性腎症で 95.9%（139/145 例），腎硬化症で 85.1%（57/67 例）であり，サブグループ間で差はみられなかった。個々の主な有害事象にも，サブグループ間で発現割合に大きな差がみられた事象はなかった。

高感度 C 反応性蛋白の値（28.57 nmol/L 未満，28.57 nmol/L 以上［Week 0 時点］）

全体の有害事象の発現割合は，28.57 nmol/L 未満で 89.9%（347/386 例），28.57 nmol/L 以上で 94.8%（55/58 例）であり，サブグループ間で差はみられなかった。個々の主な有害事象にも，サブグループ間で発現割合に大きな差がみられた事象はなかった。

2.5.5.9.2　外因性要因

外因性要因として，透析歴，前治療 ESA の用量，リン吸着薬併用有無，スタチン併用有無及び静注鉄剤併用有無が本剤の安全性に及ぼす影響を検討するために，主な有害事象（全試験併合で 2%以上の患者にみられた有害事象）を対象として，サブグループ解析を行った。

透析歴（60 カ月未満，60 カ月以上）

全体の有害事象の発現割合は，60 カ月未満で 90.8%（246/271 例），60 カ月以上で 90.2%（156/173 例）であり，サブグループ間で差はみられなかった。個々の主な有害事象にも，サブグループ間で発現割合に大きな差がみられた事象はなかった。

前治療 ESA の用量

全体の有害事象の発現割合は，低用量（rHuEPO Category［IU/week］<4500 or Dose Level of Darbepoetin alfa Category［μg/week］<20 or Dose Level of Epoetin Beta Pegol Category［μg/4weeks］≤100）で 88.8%（183/206 例），高用量（rHuEPO Category［IU/week］≥4500 or Dose Level of Darbepoetin alfa Category［μg/week］≥20 or Dose Level of Epoetin Beta Pegol Category ［μg/4weeks］>100）で 94.0%（141/150 例）であり，サブグループ間で差はみられなかった。個々の主な有害事象にも，サブグループ間で発現割合に大きな差がみられた事象はなかった。

リン吸着薬併用有無

全体の有害事象の発現割合は，併用なしで 91.9%（57/62 例），併用ありで 90.3%（345/382 例）であり，サブグループ間で差はみられなかった。主な有害事象のうち，鼻咽頭炎の発現割合は併用なしと比較して併用ありで高かった。その他の有害事象には，サブグループ間で発現割合に差はみられなかった。

スタチン併用有無

全体の有害事象の発現割合は，併用なしで 89.4%（279/312 例），併用ありで 93.2%（123/132 例）であり，サブグループ間で差はみられなかった。個々の主な有害事象にも，サブグループ間で発現割合に大きな差がみられた事象はなかった。

静注鉄剤併用有無

全体の有害事象の発現割合は，併用なしで 89.0%（291/327 例），併用ありで 94.9%（111/117 例）であり，サブグループ間で差はみられなかった。主な有害事象のうち，鼻咽頭炎の発現割合は静注鉄剤併用なしと比較して併用ありで高かった。その他の有害事象には，サブグループ間で発現割合に差はみられなかった。

2.5.5.10 安全性の結論

以上の患者を対象とした臨床試験の結果から，安全性の結論をまとめた。

- 有害事象の発現割合は，国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］ではロキサデュスタット合計群で 79.4%（77/97 例），国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］ではロキサデュスタット群で 86.0%（129/150 例），ダルベポエチンアルファ群で 82.9%（126/152 例），第 3 相試験（24 週データ）併合で 86.9%（386/444 例），長期投与で 95.7%（156/163 例），第 3 相試験併合で 90.5%（402/444 例）であった。有害事象の発現割合は，国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］，国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］及び第 3 相試験（24 週データ）併合の 24 週投与時のデータと比較して，長期投与でやや高かったものの，副作用の発現割合は上記データセットのいずれも 30%未満であり，ロキサデュスタットの長期投与について，大きな問題はないと考えられた。
- 第 3 相試験併合で 2%以上の患者にみられた有害事象には，ある特定の時期に発現割合が上昇した事象はみられず，有害事象発現時の Hb 濃度によって発現割合に顕著な差がみられた事象もみられなかった。さらに投与 8 週時までにみられた有害事象について，投与 0 週時より投与 4 週，中止時又は投与量調整時までの Hb 値上昇速度の違いにより発現割合に大きな差がみられた事象はなかった。
- 程度別有害事象では，主要な安全性の評価資料とした 5 試験でみられた有害事象はほとんどが軽度又は中等度であった。
- 国内で実施した試験では，国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］で 1 例，国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］で 2 例，国内長期投与試験（HD）［CL-0312］で 2 例に死亡例が報告された。いずれもロキサデュスタット投与例であり，これらのうち，国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］の 1 例で治験薬との関連性が否定されなかったが，その他はいずれも治験薬との関連性が否定された。
- ロキサデュスタットを投与された患者で，国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］では 15 例（15.5%），国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］では 31 例（20.7%），第 3 相試験（24 週データ）併

合では 85 例（19.1 %），長期投与で 46 例（28.2%），第 3 相試験併合では，107 例（24.1%）に重篤な有害事象がみられた。なお, 重篤な有害事象の発現状況には, 国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］，国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］，第 3 相試験（24 週データ）併合の 24 週投与時のデータ及び長期投与の間で，顕著な差はみられなかった。

- ロキサデュスタットを投与された患者で国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］では 7 例（7.2%），国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］では 13 例（8.7%），第 3 相試験（24 週投与データ）併合では 28 例（6.3%），長期投与では 17 例（10.4%），第 3 相試験併合では 37 例（8.3%）に投与中止に至った有害事象がみられた。なお，投与中止に至った有害事象の発現状況には，国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］，国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］及び第 3 相試験（24 週投与データ）併合の 24 週投与時のデータと長期投与の間で，一定の傾向はみられなかった。
- 注目すべき有害事象で 2 例以上にみられた事象は，肝毒性に関連する有害事象では第 3 相試験併合でみられた低アルブミン血症（4 例），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（2 例），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（2 例）であり，高血圧に関連する有害事象では第 3 相試験併合でみられた高血圧（11 例），血圧上昇（2 例），第 2 相試験のロキサデュスタット合計群でみられた高血圧（3 例），血圧上昇（2 例）であり，塞栓及び血栓に関連する有害事象では第 3 相試験併合でみられたシャント閉塞（24 例），脳梗塞（3 例），急性心筋梗塞（2 例），血管形成（2 例），深部静脈血栓症（2 例），末梢動脈閉塞性疾患（2 例），医療機器内血栓（2 例），第 2 相試験のロキサデュスタット合計群でみられた脳梗塞（2 例）であり，心血管に関連する有害事象では第 3 相試験併合でみられた脳梗塞（3 例），急性心筋梗塞（2 例），第 2 相試験のロキサデュスタット合計群でみられた脳梗塞（2 例）であった。また，塞栓及び血栓に関連する有害事象では第 3 相試験併合でみられたシャント閉塞を除き，いずれも発現頻度は低かった。さらに，心拍数増加に関連する有害事象，急性膵炎に関連する有害事象，スタチン誘導性ミオパチーに関連する有害事象，既存の腫瘍の転移形成の促進，進行又は増強に関連する有害事象には，2 例以上にみられた事象はなかった。網膜出血については，国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］では，ロキサデュスタット合計群で 9.3%（9/97 例）にみられたが，いずれも軽度であり，9 例中 6 例で治験薬との関連性が否定された。なお，ダルベポエチンアルファ群では，網膜出血はみられなかった。国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］では，ロキサデュスタット群で 3.3%（5/150 例），ダルベポエチンアルファ群で 3.9%（6/152 例）にみられ，発現割合には群間で大きな差はみられなかった。ロキサデュスタット群では 5 例中 2 例，ダルベポエチンアルファ群では 6 例中 2 例で治験薬との関連性が否定された。ロキサデュスタット群及びダルベポエチンアルファ群でみられた網膜出血はいずれも軽度であった。
- 主な有害事象を対象としてサブグループ解析を行った結果，鼻咽頭炎の発現割合が Hb のベースライン値，リン吸着薬併用有無，静注鉄剤併用有無のサブグループ間で差がみられた。鼻咽頭炎については，全て治験薬との関連性が否定されていること，有害事象全体の

発現割合には，内因性及び外因性の全ての要因でサブグループ間では差はみられなかったことから，今回検討した要因がロキサデュスタットの安全性に影響は及ぼさないと考えられた。

- 臨床検査値の推移では，臨床的に意味のある変動はみられなかった。臨床検査の有害事象は，第 3 相試験併合では 9.7%（43/444 例），第 2 相試験のロキサデュスタット合計群では 17.5%（17/97 例）にみられたが，いずれも軽度又は中等度の事象であった。
- 国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］で実施された眼科検査で，治験期間中に網膜出血が新たに認められた又は悪化した患者の割合は，ロキサデュスタット投与群では 32.4%（46/142 例），ダルベポエチンアルファ投与群では 36.6%（53/145 例）であった。また，網膜厚の平均値について，ロキサデュスタット投与群，ダルベポエチンアルファ投与群ともに，投与 0 週から各来院時及び投与終了時までに臨床的に問題のある変動はみられなかった。これらの結果から，ダルベポエチンアルファ投与患者と比較して，ロキサデュスタット投与患者で網膜出血などの眼科的異常のリスクが増大することはないことが示唆された。

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1　治療の背景

2.5.6.1.1　疾患又は症状

腎性貧血は, 酸素を感知する機能に障害が生じることで赤血球産生が調節できなくなり, また, 腎機能低下に伴い腎でのエリスロポエチン（EPO）産生量の調節ができなくなることで，生理的範囲のヘモグロビン（Hb）値を維持できなくなった状態を指す。また，他の要因として，赤血球寿命の短縮，炎症による造血細胞の EPO 反応性の低下，栄養障害，血液透析（HD）患者における回路内残血なども含まれる［日本透析医学会，2016］。腎性貧血は他の貧血の原因となる疾患と同時に起こることがあるので，貧血の原因となる他の基礎疾患について評価することも臨床現場では有効である。腎性貧血患者では，Hb 減少により酸素運搬能が低下し，息切れ，動悸，易疲労感，食欲不振等の症状の悪化，心拍出量増加に伴う心負荷亢進による心イベントの増加，低酸素と脳血流量増加による中枢神経機能の悪化，重度の貧血による輸血関連副作用がみられる［東海林，2001］。また，Hb が低値であることが，死亡リスクの増加と関連するという報告があり［平澤他，2003; Collins et al, 2001; Collins et al, 2000］，日米欧の腎性貧血治療ガイドラインで，生命予後の観点からみた Hb の治療目標値が設定されている［日本透析医学会，2016; National Kidney Foundation, 2007; Locatelli et al, 2004］。このように，腎性貧血患者における Hb 値の管理は腎機能障害の治療上重要な課題である。

2.5.6.1.2　現行の治療

現在，腎性貧血に対する治療として，赤血球造血刺激因子製剤（ESA）による EPO の補充療法が行われている。1989 年から使用が可能になった ESA は，Hb 値が 6 g/dL 付近で慢性的に輸血に依存していた CKD 患者における貧血管理に対して革命をもたらしたと言える。CKD 患者におけるこれらの貧血治療により，生活の質（QOL），心機能の改善［Akizawa et al, 2011］及び輸血量の減少［Foley et al, 2008］が認められた。しかし，ESA が承認された頃の初期の試験では対照群を設定していなかった［Eschbach et al, 1989］ことから，心血管イベントについての安全性の懸念は約 10 年前まで明らかになっていなかった。

このリスクは，透析患者を対象に実施された Normal Hematocrit Trial（NHCT）の解析から最初に示唆され［Besarab et al, 1998］, さらに保存期 CKD 患者を対象とした Correction of Hemoglobin and Outcomes in Renal Insufficiency（CHOIR）試験においても裏付けられた［Singh et al, 2006］。NHCT では，ヘマトクリット値の目標を 42%に設定した群の方が，30%に設定した群よりも，1 年及び 2 年死亡率が 7%高かった。加えて，グラフト血栓や瘻孔のリスクが，42%に設定した群の方が 30%に設定した群よりも高かった。また，CHOIR においては，CKD 患者の Hb の目標値を 13.5 g/dL に設定した群の方が，11.3 g/dL に設定した群よりも死亡，心筋梗塞，心不全による入院，脳卒中からなる複合エンドポイントにおいて，その発現リスクが 34%高いことが示された。なお，両試

験共にエポエチンアルファが使用されている。その後，貧血，糖尿病及び CKD を合併する患者を対象とした the Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy（TREAT）試験において，プラセボ群と比較して Hb の目標値を 13.0 g/dL に設定したダルベポエチンアルファ群の方が，脳卒中のリスクが約 2 倍高かった［Pfeffer et al, 2009］。その他の試験においても，バスキュラーアクセスにおける血栓，深部静脈血栓症，肺動脈血栓などの血栓塞栓事象のリスクが確認されている。

これらの機序は完全に明らかにはなっていないが, CHOIR［Szczech et al, 2008］, TREAT［Solomon et al, 2010］の事後解析により，達成された Hb の値よりも，ESA の用量の影響の方が，これらリスクと関連を示すことが指摘されている。CHOIR の事後解析からは，目標 Hb 値を達成した患者の方が，達成しなかった患者と比較して複合エンドポイントにおいて良い結果が得られたことが示された［Szczech et al, 2008］。さらに，各群の目標を達成した患者の中では，高い目標 Hb 値に関連した明らかなリスクの増加はなかった。

最後に，Solomon らの TREAT 試験の事後解析により，目標 Hb 値を達成するための ESA の用量漸増に対する反応不良（この場合はダルベポエチン）が，予後不良の主要な予後因子であることが示された［Solomon et al, 2010］。

高い EPO 濃度に患者を曝さないロキサデュスタットによる治療法は，上記のような ESA によるリスクを低減することが出来る。

透析患者での ESA の使用においては，静脈注射による鉄補充が必要であるが，これらは費用がかかるだけでなく, 鉄剤の静脈注射による急性アレルギー反応のリスクがあり［Bailie et al, 2005］, また，高用量の鉄剤の静脈注射が入院率や死亡率と関連していることが知られている［Bailie et al, 2015］。

ESA の使用による用量と関連した心血管リスク以外に, 非経口投与が必要な ESA の使用はリスクや不便さをもたらすことになる。国内における ESA の投与方法は, HD 患者では静脈内投与が, また，腹膜透析（PD）患者及び保存期慢性腎臓病（NDD-CKD）患者では一般に皮下投与が選択されている。HD 患者への静脈内投与においては, 医療スタッフの投与時の針刺し事故等による感染リスクが問題となっている［樋口，根市，2001］。さらに，PD 患者，NDD-CKD 患者への皮下投与は，投与時の疼痛や頻回投与による通院負担という無視できないものがある［土田他，2012；古田，秋澤，2010］。また，いずれの投与方法も ESA 投与による抗 EPO 抗体陽性赤芽球癆発現といった重大な問題がある［厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 特発性造血障害に関する調査研究班，2015］。

したがって，ESA と異なる作用機序を有する経口剤の開発は，ESA の上記問題点を解決し，患者及び医療スタッフにとって有用な腎性貧血治療の選択肢になることが期待される。

2.5.6.2 ベネフィット

- **ロキサデュスタットは，ESA 未治療の日本人血液透析患者において貧血改善効果を示し，腎性貧血治療の新たな選択肢として臨床的有用性が期待できる。**

血液透析患者を対象とした国内 ESA 未治療患者対象試験（HD）［CL-0308］において，ベースラインの平均 Hb 値は 50 mg 初期投与群で 8.63 g/dL であったが，ロキサデュスタットを投与することによって，投与 0 週時より投与 4 週，中止時又は投与量調整時までの Hb 値上昇速度（g/dL/週）は，50 mg 初期投与群で 0.297 g/dL/週を示した。また，ベースラインから，投与終了時までの累積奏効率（Hb 値が 10.0 g/dL 以上，かつベースラインより Hb 値が 1.0 g/dL 以上上昇した被験者を奏効例とする）は，50 mg 初期投与群で 86.5%であった。

以上のことから，血液透析患者に対してロキサデュスタットを投与することにより，Hb 値が治療目標値まで改善することが示され，ロキサデュスタットが貧血改善効果を有することが確認された。

- **ロキサデュスタットは, ESA 治療中の日本人血液透析患者において貧血改善維持効果を示し，腎性貧血治療の新たな選択肢として臨床的有用性が期待できる。**

血液透析患者を対象とした国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］では，ロキサデュスタット投与群の評価期間（投与 18 週から投与 24 週）中における平均 Hb 値は 10.99 g/dL であり，95%信頼区間（10.88～11.10 g/dL）が 10.0～12.0 g/dL に含まれることが検証された。また，評価期間中におけるベースラインからの平均 Hb 値変化量は，ロキサデュスタット投与群で-0.04 g/dL，ダルベポエチンアルファ投与群で-0.03 g/dL であった。その差の 95%信頼区間（-0.18～0.15 g/dL）の下限値は，あらかじめ設定された非劣性マージンである-0.75 g/dL を上回り，ロキサデュスタットのダルベポエチンアルファに対する非劣性が検証された。また，投与 18 週から投与 24 週の目標 Hb 値維持率（平均 Hb 値が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下であった患者の割合）は，ロキサデュスタット投与群で 79.3%，ダルベポエチンアルファ投与群で 83.4%であった。投与 18 週から 24 週に少なくとも 1 回は Hb 値を測定した患者での投与 18 週から投与 24 週の目標 Hb 値維持率は, ロキサデュスタット投与群で 95.2%，ダルベポエチンアルファ投与群で 91.3%であった。

血液透析患者を対象とした国内 ESA 未治療患者対象試験（HD）［CL-0308］において，50 mg 初期投与群の投与 18 週から投与 24 週の目標 Hb 値維持率（平均 Hb 値が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下であった患者の割合）は 75.7%であった。また，投与 18 週から 24 週に少なくとも 1 回は Hb 値を測定した患者での投与 18 週から投与 24 週の目標 Hb 値維持率は 84.8%であった。

血液透析患者を対象とした国内長期投与試験（HD）［CL-0312］において，投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値は 10.93 g/dL，投与 46 週から投与 52 週の平均 Hb 値は 11.11 g/dL であった。投与 18 週から投与 24 週の目標 Hb 値維持率（平均 Hb 値が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下であった患者の割合）は 79.1%，投与 46 週から投与 52 週の目標 Hb 値維持率は 71.2%であった。また，投与 18 週から 24 週に少なくとも 1 回は Hb 値を測定した患者での投与 18 週から投与 24 週の目標 Hb 値維持率は 87.2%，投与 46 週から 52 週に少なくとも 1 回は Hb 値を測定した患者での投与 46 週

から投与 52 週の目標 Hb 値維持率は 90.6%であり，長期投与においても Hb 値は適切に維持された。

また，血液透析患者を対象とした国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］，国内 ESA 未治療患者対象試験（HD）［CL-0308］，国内長期投与試験（HD）［CL-0312］において，65 歳以上の患者の割合は FAS において 53.0%であった。投与 24 週時の平均 Hb 値は 65 歳未満の患者で 10.90 g/dL，65 歳以上の患者で 10.88 g/dL であり，65 歳未満の患者と 65 歳以上の患者の Hb 値推移に大きな差はなかった。したがって，65 歳以上の患者であっても特段の配慮無く，65 歳未満の患者と同様の方法で用量調整し投与することができると考えられた。

以上のことから，ロキサデュスタットは血液透析患者に対して貧血改善維持効果を有し，かつ本剤を長期投与しても効果は維持され，Hb 値を目標範囲内にコントロール可能であり，65 歳以上の患者に対しても特別な対応は不要であることが示された。

- **ロキサデュスタットは，日本人腹膜透析患者において貧血改善効果及び改善維持効果を示し，腎性貧血治療の新たな選択肢として臨床的有用性が期待できる。**

腹膜透析患者を対象とした国内一般臨床試験（PD）［CL-0302］において，ベースラインの平均 Hb 値は ESA 未投与患者 50 mg 初期投与群で 9.57 g/dL であったが，ロキサデュスタットを投与することによって，投与 0 週時より投与 4 週，中止時又は投与量調整時までの Hb 値上昇速度（g/dL/週）は，ESA 未投与患者 50 mg 初期投与群で 0.193 g/dL/週であった。また，ベースラインから，投与終了時までの累積奏効率（Hb 値が 10.0 g/dL 以上，かつベースラインより Hb 値が 1.0 g/dL 以上上昇した被験者を奏効例とする）は，ESA 未投与患者 50 mg 初期投与群で 100%であった。

投与 18 週から投与 24 週の目標 Hb 値維持率（平均 Hb 値が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下であった患者の割合）は，ESA 未投与患者 50 mg 初期投与群で 83.3%，ESA 投与患者で 74.4%であった。また，投与 18 週から 24 週に少なくとも 1 回は Hb 値を測定した患者での投与 18 週から投与 24 週の目標 Hb 値維持率は，ESA 未投与患者 50 mg 初期投与群で 83.3%，ESA 投与患者で 86.5%であった。

以上のことから，ロキサデュスタットは血液透析患者と同じように腹膜透析患者に対して貧血改善効果及び改善維持効果を有し，Hb 値を目標範囲内にコントロール可能であることが示された。

- **炎症を起こしている患者でも貧血改善維持効果を示すことが期待される。**

腎性貧血患者の ESA に対する反応性はさまざまであり，一般に ESA 低反応とされる患者は約 10%程度存在するとされ，低反応をもたらす要因の一つとして炎症がある［Macdougall & Cooper, 2002］。

血液透析患者を対象とした国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］における，炎症のマーカーである C 反応性タンパク質（CRP）ベースライン値によるサブグループ解析より，投与 18 週から投与 24 週のベースラインからの平均 Hb 値変化量は，ロキサデュスタット投与群の CRP 低値の患者では-0.03 g/dL，CRP 高値の患者では-0.13 g/dL であり，ダルベポエチンアルファ投与群の CRP 低

値の患者では-0.03 g/dL，CRP 高値の患者では-0.18 g/dL であったように，ロキサデュスタット投与群及びダルベポエチンアルファ投与群ともに CRP 値にかかわらず，Hb 維持効果を示した。しかしながら，ダルベポエチンアルファ投与群における投与 23 週時の平均投与量は CRP 低値の患者では 30.4 μg，CRP 高値の患者では 37.2 μg であり，CRP 低値の患者に比べ，CRP 高値の患者では Hb を維持するために高用量のダルベポエチンアルファ投与が必要であった。一方，ロキサデュスタット投与群では，投与 23 週時の平均投与量は CRP 低値の患者では 66.7 mg，CRP 高値の患者では 71.1 mg であり，CRP 値による投与量の大きな差は認められなかった。

以上のことから，ロキサデュスタットは，炎症によって ESA 投与に低反応である腎性貧血患者に対して貧血改善維持効果を有することが期待できる。

- **ロキサデュスタットは，鉄代謝に対してよい影響を与えることが期待できる。**

ロキサデュスタットは，低酸素に対する生理学的な赤血球産生反応を模倣して，効果的な赤血球産生を誘発するが，その際に定常的な静注鉄剤の投与を必須とはしない。赤血球が安定して産生されている状況では，鉄補充をしなくても血清での鉄の状態は安定したままである。

また，ロキサデュスタットは，鉄の主要な制御因子と考えられている血清ヘプシジンを低下させる。ヘプシジンの低下はフェロポーチンによる鉄輸送を増進し，その結果，骨髄における Hb 産生への鉄利用を促進する。

その一方，ESA による造血は，治療開始時に充分な鉄貯蔵を必要とし，治療中に静注鉄剤投与が必要となる機能性鉄欠乏をもたらすことがある。また，一般的に炎症存在下では鉄代謝は低下する。

- **薬剤を室温保存することができ，患者自身によって服用できる経口剤による Hb 値管理が可能である。**

現在，腎性貧血に対する第一選択は ESA による EPO の補充療法であるが，ESA の投与方法は，血液透析患者では静脈内投与，また，腹膜透析患者，保存期腎不全患者では皮下投与が主に選択されている。

血液透析患者への ESA 静脈内投与は，血液透析回路の静脈側より投与できるメリットがあるが，医療スタッフの投与時の針刺し事故等による感染リスクが問題となっている［樋口，根市，2001］。ロキサデュスタットは経口投与による Hb 値管理が可能であり，患者及び医療従事者に対して ESA 投与時に発生していた感染リスクが皆無になるというベネフィットが期待できる。

腹膜透析患者への ESA 皮下投与は，投与時の疼痛や頻回投与による通院負担という無視できないものがある［土田他，2012；古田，秋澤，2010］。ロキサデュスタットは経口剤であるため注射時の疼痛はなく，また患者自身で服用することが可能であり，ESA 投与を目的とした通院が不要となるため，腹膜透析患者へは感染リスク回避に加え，注射時疼痛の回避，来院負担軽減といったベネフィットも期待できる。

また，ロキサデュスタットは室温保存が可能であるため，冷蔵保存が必要な ESA とは異なり，流通や医療機関で保管される際の取扱いが容易になることも期待できる。

- **ロキサデュスタットは，血清脂質レベルを低下させる。**

ロキサデュスタットは，血清脂質レベルを低下させることにより，脂質異常症が心血管疾患の進行の主要なリスク因子である CKD 患者において，潜在的にベネフィットとなる可能性がある。

2.5.6.3 リスク

- **ロキサデュスタットとの併用による，HMG-CoA 還元酵素阻害剤（スタチン系薬剤）関連有害事象の発現リスク増加の可能性**

薬物相互作用試験［CL-0537］［CL-0538］［CL-0541］において，ロキサデュスタットとスタチン系薬剤を併用投与した場合，スタチン系薬剤の曝露量（AUC_{inf}）が約 2～3 倍上昇した。これは，ロキサデュスタットがスタチン系薬剤の腸管及び肝取り込みに重要な役割を果たすトランスポーター蛋白（BCRP 及び OATP1B1）を阻害することを示唆している。国内臨床試験では，治験実施計画書において上記の情報提供とともに，スタチン系薬剤の 1 日当たりの推奨最大投与量を設定した上で試験を実施した。一方で，スタチン系薬剤使用例におけるミオパチー発現例数（割合）は，国内一般臨床試験（PD）［CL-0302］における 1 例のみ（0.8%，母数は国内第 3 相試験におけるスタチン系薬剤使用例の 132 例）であった（当該患者の併用スタチン系薬剤はプラバスタチン 10 mg/day）。当該リスクの最小化を目的に，添付文書（案）の「併用注意」及び「薬物相互作用」の項にスタチン系薬剤との併用によりスタチン系薬剤の曝露量が上昇することに留意するよう注意喚起を行うこととした。

- **妊娠中及び授乳中のロキサデュスタット曝露による出生児に対する発生毒性の可能性**

ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験［3520130121］において，ロキサデュスタット 10 mg/kg 以上で出生児の死亡が，5 mg/kg 以上で出生児の発育遅延が認められた。ロキサデュスタット 5 mg/kg 及び 10 mg/kg の曝露量は，ヒト 300 mg 投与時の曝露量（AUC）のそれぞれ約 0.6 倍及び 1.3 倍に相当する。臨床試験においては，妊娠／授乳中の患者及び試験期間中に妊娠／授乳を希望する患者は選択除外基準により除外されたため，臨床試験における関連データの集積はない。以上のことから，ヒトへの外挿性は明らかではないものの，当該リスクの最小化を目的に，添付文書（案）の「禁忌」の項に「妊娠又は妊娠している可能性のある女性」を設定し，「特定の背景を有する患者に関する注意」における「妊婦」「授乳婦」の項にそれぞれ「妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。」，「本剤投与中及び最終投与後 28 日まで授乳を避けさせること。」を記載し注意喚起を行うこととした。

- **服薬コンプライアンス**

ロキサデュスタットの用法である週 3 回服用は，一般的な血液透析頻度と共通ではあるが，一般的でない用法であるため，国内臨床試験では，患者への一助としてロキサデュスタットの包装資材（PTP シート）に患者が服薬日に気を配ることができるよう日付記載欄を設ける工夫を行った。このシンプルな工夫の結果, 血液透析患者を対象とした国内第 3 相比較試験（HD）[CL-0307]，国内 ESA 未治療患者対象試験（HD）[CL-0308]，国内長期投与試験（HD）[CL-0312] におけるロキサデュスタット投与群の服薬コンプライアンス率の平均値は，それぞれ 99.23%，99.18%，98.36%であり，また，腹膜透析患者を対象とした国内一般臨床試験（PD）[CL-0302] における服薬コンプラインス率の平均値は 97.53%といずれも良好であった。このことから，当該リスク最小化を目的に，市販製剤の包装（PTP シート）に日付及び曜日の記載欄を設け，かつ「週 3 回飲むお薬です」と明記することで，用法についての注意喚起を行う予定である。

2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価

ロキサデュスタットは有効かつ可逆的な HIF-PH 阻害薬であり，透析施行中の腎性貧血治療に提案される First-in-class の新規薬剤である。その作用機序は，内因性 EPO 産生やヘプシジンの低下を介した鉄動員を含む協調的な赤血球産生を促進することで，間欠的な低酸素に対する生理学的な赤血球産生反応を模倣している。国内第 3 相試験では，透析施行中の腎性貧血患者に対する有効性が明確に示された。また，ロキサデュスタットは，総じて良好な安全性かつ忍容性を示し，国内臨床試験で認められた有害事象及び重篤有害事象の総頻度及び種類は，対象患者集団で発現が予想されるものと概ね一致していた。

更なるベネフィットしては，以下が挙げられる。

- 鉄関連パラメータの改善及び定常的な静注鉄剤の投与を必須としない
- 脂質プロファイルの改善
- 薬物相互作用が精査されており，管理可能である
- QT/QTc 評価試験［FGCL-065］の結果，臨床用量を超えた用量において QT 間隔の延長を認めなかった

ロキサデュスタットは透析施行中の腎性貧血患者に対する既存の治療薬に比較して大きな利点を有する。また，経口投与及び室温保存が可能な薬剤である。

2.5.6.3 リスクに挙げられた潜在的リスクについては，添付文書（案）での注意喚起や市販製剤における包装資材への工夫により，そのリスクは最小化できると考えられた。

以上より，ロキサデュスタットの特性とその有効性・安全性プロファイルは透析施行中の腎性貧血に対する，現行のエポエチン由来の ESA に代わる新たな治療薬として，非常に期待できることを示している。

2.5.6.5　補遺

該当資料なし

2.5.7　参考文献

Akizawa T, Gejyo F, Nishi S, Iino Y, Watanabe Y, Suzuki M, et al. Positive Outcomes of High Hemoglobin Target in Patients With Chronic Kidney Disease Not on Dialysis: A Randomized Controlled Study. Ther Apher Dial. 2011;15(5):431-440.

Bailie GR, Clark JA, Lane CE, Lane PL. Hypersensitivity reactions and deaths associated with intravenous iron preparations. Nephrol Dial Transplant. 2005;20:1443-9.

Bailie GR, Larkina M, Goodkin DA, Li Y, Pisoni RL, Bieber B, et al. Data from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study validate an association between high intravenous iron doses and mortality. Kidney Int. 2015;87:162-8.

Besarab A, Bolton WK, Browne JK, Egrie JC, Nissenson AR, Okamoto DM, et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. N Engl J Med. 1998;339(9):584-90.

Collins AJ, Li S, Ebben J, Ma JZ, Manning W. Hematocrit levels and associated Medicare expenditures. Am J Kidney Dis. 2000;36:282-93.

Collins AJ, Li S, Peter WS, Ebben J, Roberts T, Ma JZ, et al. Death, Hospitalization, and Economic Associations among Incident Hemodialysis Patients with Hematocrit Values of 36 to 39%. J Am Soc Nephrol. 2001;12:2465-73.

Eschbach JW, Abdulhadi MH, Browne JK, Delano BG, Downing MR, Egrie JC, et al. Recombinant human erythropoietin in anemic patients with end-stage renal disease. Results of a phase III multicenter clinical trial. Ann Intern Med. 1989;111:992-1000.

Fishbane S, Besarab A. Mechanism of increased mortality risk with erythropoietin treatment to higher hemoglobin targets. Clin J Am Soc Nephrol. 2007;2(6):1274-82.

Foley RN, Curtis BM, Parfrey PS. Hemoglobin Targets and Blood Transfusions in Hemodialysis Patients without Symptomatic Cardiac Disease Receiving Erythropoietin Therapy. Clin J Am Soc Nephrol. 2008;3:1669-1675.

古田英美子，秋澤忠男．慢性腎臓病（CKD）に対する腎性貧血治療の実態．腎と透析．2010;68:1047-53.

Haase VH. Regulation of erythropoiesis by hypoxia-inducible factors. Blood Rev. 2013;27(1):41-53.

樋口正人，根市知宏．新しい rHuEPO 療法－経口製剤開発の可能性．腎と透析．2001;51:223-7.

平澤由平，鈴木正司，伊丹儀友，大平整爾，水野紹夫，米良健太郎，他．血液透析患者の腎性貧血に対する遺伝子組換えヒトエリスロポエチン製剤（rHuEPO）治療における維持 Ht 値と生命予後に関する大規模調査（rHuEPO 特別調査）．日本透析医学会雑誌．2003;36:1265-72.

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 特発性造血障害に関する調査研究班．赤芽球癆診療の参照ガイド改訂第 4 版．2015.

厚生労働省．腎性貧血治療薬の臨床評価方法に関するガイドライン．2011.

Langsetmo I, Nichols B, Seeley T, Stephenson B, Klaus S, Lin A, et al. FG-2216 Corrects Anemia and Improves Iron Utilization in a Rat Model of Anemia of Chronic Disease: Comparison to Darbepoetin. J Am Soc Nephrol. 2005;16:481A.

Locatelli F, Aljama P, Bárány P, Canaud B, Carrera F, Eckardt KU, et al. Revised European best practice guidelines for the management of anemia in patients with chronic renal failure. Nephrol Dial Transplant. 2004;19(Suppl 2):ii1-47.

Macdougall IC, Cooper AC. Erythropoietin resistance: the role of inflammation and pro-inflammatory cytokines. Nephrol Dial Transplant. 2002;17(Suppl 11):39-43.

Macdougall IC, Cooper AC. Hyporesponsiveness to erythropoietic therapy due to chronic inflammation. Eur J Clin Invest. 2005;35(Suppl 3):32-35.

Maxwell PH, Eckardt KU. HIF prolyl hydroxylase inhibitors for the treatment of renal anaemia and beyond. Nat Rev Nephrol. 2016;12(3):157-68.

Nakhoul G, Simon JF. Anemia of chronic kidney disease: Treat it, but not too aggressively. Cleve Clin J Med. 2016;83(8):613-624.

National Kidney Foundation KDOQI. KDOQI Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease: 2007 Update of Hemoglobin Target. Am J Kidney Dis. 2007;50(3):471-530.

日本腎臓学会．CKD 診療ガイド 2012．79-81.

日本腎臓学会．エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2018．38-39.

日本透析医学会. 2008 年版　日本透析医学会　慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン. 日本透析医学会雑誌．2008;41:661-716.

日本透析医学会. 2015 年版　日本透析医学会　慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン. 日本透析医学会雑誌．2016;49(2):89-158.

Peyssonnaux C, Nizet V, Johnson RS. Role of the hypoxia inducible factors HIF in iron metabolism. Cell Cycle. 2008;7(1):28-32.

Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, Cooper ME, de Zeeuw D, Eckardt KU, et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. N Engl J Med. 2009a;361(21):2019-2032.

Provenzano R, Besarab A, Wright S, Dua S, Zeig S, Nguyen P, et al. Roxadustat (FG-4592) Versus Epoetin Alfa for Anemia in Patients Receiving Maintenance Hemodialysis: A Phase 2, Randomized, 6- to 19-Week, Open-Label, Active-Comparator, Dose-Ranging, Safety and Exploratory Efficacy Study. Am J Kidney Dis. 2016;67(6):912-24.

東海林隆男．rHuEPO 療法の達成した臨床効果－透析期腎不全．腎と透析．2001;51:153-8.

Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. N Engl J Med. 2006;355(20):2085-2098.

Solomon SD, Uno H, Lewis EF, Eckardt KU, Lin J, Burdmann EA, et al. Erythropoietic response and outcomes in kidney disease and type 2 diabetes. N Engl J Med. 2010;363:1146-55.

Szczech LA, Barnhart HX, Inrig JK, Reddan DN, Sapp S, Califf RM, et al. Secondary analysis of the CHOIR trial epoetin-α dose and achieved hemoglobin outcomes. Kidney Int. 2008;74(6):791-798.

土田健司，仲尾和恵，森下成美，水口潤．赤血球造血刺激因子製剤の皮下投与における疼痛評価－エポエチンベータペゴル製剤とダルベポエチンアルファ製剤の比較－．Therapeutic Research. 2012;33:735-740.

World Health Organization. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. 2011.

Yilmaz MI, Solak Y, Covic A, Goldsmith D, Kanbay M. Renal Anemia of Inflammation: The Name Is Self-Explanatory. Blood Purif. 2011;32(3):220-225.